

Su un caso di mola vescicolare ricorrente con malattia trofoblastica persistente

P.V. BARRECA, S. DAMIANI, A. GULLOTTI, L. SCHILLACI, G. LO DICO

RIASSUNTO: Su un caso di mola vescicolare ricorrente con malattia trofoblastica persistente.

P.V. BARRECA, S. DAMIANI, A. GULLOTTI, L. SCHILLACI, G. LO DICO

Viene riportato il caso di una paziente di 30 anni, nullipara, con terza mola vescicolare consecutiva, trattata con tre revisioni di cavità e tre cicli di chemioterapia con methotrexate per malattia trofoblastica persistente. Sono discussi gli attuali orientamenti sulla patogenesi delle forme familiari ricorrenti e la possibile terapia per quelle pazienti con mola ricorrente che non siano portatrici di anomalie genetiche specifiche.

SUMMARY: Third recurrent molar pregnancy with persistent trophoblastic disease: a case report.

P.V. BARRECA, S. DAMIANI, A. GULLOTTI, L. SCHILLACI, G. LO DICO

We report a case of a 30-years-old woman gravida 3, para 0 with third consecutive complete molar pregnancy. She required three D&C and three subsequent cycles of methotrexate chemotherapy due to persistent trophoblastic disease. It is also discussed what is known to date about the genetic basis of this condition and its possible therapy in order to obtain a normal pregnancy.

KEY WORDS: Mola vescicolare ricorrente - Malattia trofoblastica persistente - Methotrexate.
Recurrent molar pregnancy - Persistent trophoblastic disease - Methotrexate.

Introduzione

La mola vescicolare è una patologia ampiamente trattata e documentata in letteratura la cui etiologia, nonostante gli innumerevoli studi, è ancora oggi non del tutto chiarita. Il caso clinico presentato costituisce un'evenienza molto rara in quanto si tratta di una mola vescicolare ricorrente - con malattia trofoblastica persistente - patologia di notevole rilevanza clinica rispetto alla mola vescicolare sporadica, che ci permette di valutare meglio i fattori etiologici che portano l'ovocita fecondato a trasformarsi in mola vescicolare completa invece di dare origine ad un embrione.

Caso clinico

Paziente di 30 anni, non fumatrice, non bevitrice, terzigravida nullipara alla 5,1 settimana di amenorrea,

si ricovera in seguito ad un referto ecografico di gravidanza molare e un dosaggio di β HCG sierica del valore di 34.858 mUI/ml. L'anamnesi patologica prossima e remota non presenta alcuna patologia di rilevanza clinica; l'anamnesi ostetrica rivela due gravidanze molarie, la prima nel 1999, la seconda nel 2001.

All'esame obiettivo ostetrico si riscontra il corpo dell'utero di volume come per una gravidanza al II mese compiuto e annessi nella norma. L'esame ecografico, così come il dosaggio sierico della β HCG, eseguiti all'ingresso, conferma la diagnosi di mola per cui si procede alla revisione della cavità uterina con estrazione strumentale di tessuto con evidente aspetto molare. L'esame istologico conferma la diagnosi macroscopica di mola vescicolare completa con marcata iperplasia e moderato citoatipismo del trofoblasto villosa. Il controllo ecografico successivo alla revisione evidenzia solo la presenza di coaguli all'interno della cavità uterina. La paziente viene dimessa dopo due giorni e seguita in regime di Day Hospital per il monitoraggio della β HCG sierica. I valori ottenuti durante il follow up clinico mostrano un decremento progressivo della β HCG inferiore rispetto a quello previsto, per cui dopo circa 5 settimane dalla prima revisione viene effet-

tuato un nuovo ricovero per accertamenti. Il quadro ecografico evidenzia all'interno della cavità uterina aree ad ecostruttura disomogenea ("Quadro suggestivo di mola vescicolare completa persistente") con ovaie di morfovolumetria normale. Il dosaggio sierico della β HCG mostra un valore di 155.145 mUI/ml. Si pratica quindi una seconda revisione della cavità uterina con estrazione di discreta quantità di tessuto di tipo molare.

A distanza di 12 gg dalla seconda revisione il valore della β HCG risulta essere di 95.875 mUI/ml mentre all'esame ecografico è presente in cavità uterina un'area tondeggiante del diametro di 34x29 mm ad ecostruttura disomogenea (aree iperecogene alternate a lacune anecogene), verosimilmente riferibile a persistenza di tessuto molare residuo. Sulla base di questi dati, la paziente viene nuovamente ricoverata e sottoposta ad un ciclo di terapia con Methotrexate, alla dose di 50 mg i.m. per 5 giorni consecutivi ripetuto, dopo 7 giorni, alla stessa dose ma a giorni alterni per una settimana.

Sette giorni dopo, il dosaggio della β HCG è pari a 26.384 mUI/ml ed ecograficamente si nota la presenza in cavità uterina di discreta quantità di materiale iperecogeno vacuolizzato (trofoblasto) e parete anteriore dell'utero decisamente assottigliata. Le regioni annessiali sono nei limiti e l'esame radiografico polmonare è negativo. Tenuto conto del quadro ecografico e del livello ancora elevato di β HCG sierico, si procede ad una terza revisione della cavità uterina seguita da un ulteriore ciclo di terapia con Methotrexate alla dose di 50 mg i.m. a giorni alterni per una settimana. L'ultima ecografia effettuata il giorno della dimissione mostra un utero con cavità vuota e parete anteriore spiccatamente vascolarizzata e congesta mentre il dosaggio sierico della β HCG risulta pari a 717 mUI/ml. La paziente prosegue il follow up in regime di Day Hospital effettuando i dosaggi sierici della β HCG settimanalmente fino all'azzeramento del valore, che avviene dopo circa 8 settimane.

Discussione

L'incidenza della mola vescicolare e del corioncarcinoma, come è noto, è profondamente influenzata dalla distribuzione geografica. Infatti, è maggiormente frequente nel Sud-Est Asiatico, in Africa centrale, un po' meno in America centrale e Sud America, mentre è più rara nelle popolazioni occidentali. In Giappone la mola si osserva in 2 gravidanze su 1000, in Europa e nel Nord America invece si hanno 0,6-1,1 casi su 1000 gravidanze.

La patogenesi della mola completa – che prendiamo in considerazione per le sue implicazioni cliniche

nelle donne che vanno incontro a ricorrenti gravidanze con tale patologia, come nel caso da noi riportato – sembra consistere, nella maggior parte dei casi, in una inattività del patrimonio cromosomico oocitario. È, infatti, ormai acclarato che il cariotipo delle mole complete è quasi sempre costituito da 44 autosomi, più 2 cromosomi sessuali XX, ossia un cariotipo euploide femminile apparentemente normale – solo nel 3-13% dei casi si trova un cariotipo maschile (44,XY), (7) – mentre in effetti è androgenetico, costituito da una duplicazione del cromosoma X paterno. Lo zigote si sviluppa quindi sotto l'influenza del solo nucleo portato dallo spermatozoo, mentre i cromosomi dell'ovocita sono assenti o inattivi per un difetto insito nell'ovocita. Il normale spermatozoo aploide (23 cromosomi) riesce cioè a raddoppiare, dentro questo ovocita inattivato, il suo corredo cromosomico, che diventa euploide e cioè normale (46 cromosomi, però tutti di origine paterna). Lo stesso cariotipo androgenetico si ha qualora l'ovocita anomalo sia fecondato da due spermatozoi aploidi (12) o, in teoria, da uno spermatozoo rimasto eccezionalmente diploide. Il motivo per cui si possa avere un ovocita anomalo – mancante cioè del nucleo o con nucleo inattivo – non è chiaro, ma si deve ricordare che circa il 5% delle pazienti che hanno avuto una mola idatiforme presentano anomalie cromosomiche, contro solo lo 0,3% della popolazione di controllo. Le mole complete sono quindi quasi sempre (90%) omozigoti androgenetiche, più raramente derivano da una fecondazione dispermica (fertilizzazione di una ovocita senza nucleo o con nucleo inattivo da parte di 2 spermatozoi) e mancano in ogni caso di ogni contributo materno al loro genoma.

La mola vescicolare resta generalmente un episodio isolato in quanto non si ripete nelle successive gravidanze se non in una percentuale molto esigua di casi (mola ricorrente). In una casistica multicentrica inglese su oltre 5.000 casi di mola vescicolare (9), si è avuta una ricorrenza complessiva nello 0,7%, con una maggiore frequenza (2,4%) ovviamente nelle donne dell'Estremo Oriente ma, a parte la razza, nessun altro fattore (parità, età, condizione sociale, abitudini alimentari, ecc.) è risultato avere un'influenza statisticamente significativa sul ripetersi di detta patologia. Un altro recente studio retrospettivo inglese (18) riporta una ricorrenza dell'1,9% per la mola completa e dell'1,7% per la mola parziale, mentre la terza mola ricorrente risulta essere presente nell'11% delle pazienti con seconda mola consecutiva. In letteratura sono riportati casi anche di cinque (20), sette (4, 13), nove (17, 24), o addirittura dodici (16) mole consecutive nella stessa paziente.

Le mole ricorrenti di tipo completo possono essere biparentali (6, 8, 14, 19) e non (23), di sesso femminile o maschile (5), diversamente dalle non ricorrenti

che come abbiamo detto sono diploidi androgenetiche.

Sono stati descritti parecchi casi di familiarità, in sorelle o prime cugine di gruppi familiari specie quelli con tendenza al matrimonio nell'ambito del gruppo stesso (1, 8, 10, 20).

Recenti studi di genetica molecolare condotti su pazienti con mola ricorrente, familiare e non, hanno individuato nel cromosoma 19 (6, 10, 14, 19) un locus contenente un gene recessivo mutato – a localizzazione 19q13.4 – responsabile di questo tipo di mola biparentale, locus che studi successivi hanno ristretto (14, 19) identificandone poi il gene, denominato NALP7 (11). Questo gene ha un suo ruolo anche nei processi flogistici patogeno-indotti e nell'apoptosi ed una sua anomalia è ritenuta anche responsabile di aborti ripetuti, MIF ed IUGR (11). La disfunzione del NALP7 interesserebbe, nella patogenesi della mola vescicolare, l'oogenesi o l'endometrio durante l'invasione trofoblastica e la decidualizzazione (22). Un altro studio, condotto su quattro sorelle ed una cugina affette da mola ricorrente ha evidenziato la presenza di un secondo locus recessivo (21), dimostrando la eterogenicità genetica della mola familiare ricorrente. L'anomalia del cromosoma 19 porta ad una disregolazione della linea germinale femminile con sviluppo anomalo del

tessuto embrionario ed extraembrionario.

Il ripresentarsi della stessa patologia, nella gravidanza successiva si verifica, come abbiamo detto, con una frequenza dell'1,3-2%, ed aumenta notevolmente la possibilità di una terza consecutiva mola fino al 21,05% (3). Questo rischio progressivamente maggiore di ripetitività della mola fa sì che sia veramente difficile per una paziente avere una gravidanza normale dopo tre o più gravidanze molarie.

Per ovviare a questa difficoltà è stato consigliato (15) in questi casi di procedere all'ICSI (onde evitare una fecondazione dispermica con conseguente mola parziale triploide) assieme all'esclusione, in fase di preimpianto, dei proembrioni femminili (che potrebbero costituire le prime cellule derivate da una fecondazione anomala con duplicazione del nucleo di uno spermatozoo X ed essere quindi le prime cellule di una mola androgenetica) ed alla conferma del patrimonio diploide mediante FISH (onde escludere mole parziali triploidi che potrebbero originarsi con patogenesi diversa rispetto ad una fecondazione dispermica).

L'ICSI comunque andrebbe praticata solo nelle donne il cui studio cromosomico escluda la presenza del gene recessivo in 19q13.4 che, come già detto, comporta un difetto ovocitario non occasionale ma presente in tutti gli ovociti.

Bibliografia

1. AGARVAL P, BAGGA R, JAIN V, et al. *Familial recurrent molar pregnancy: a case report*. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83:218-219.
2. AL-HUSSAINI TK, ABD EL AAL DM, VAN DEN VEYVER IB. *Recurrent pregnancy loss due to familial and non-familial habitual molar pregnancy*. Int J Gynecol Obstet 2003;83: 179-186.
3. BAGSHAVE KD, DENT J, WEBB J. *Hydatidiform mole in England and Wales 1973-83*. Lancet 1986;2:673-677.
4. BILGIN T, ESMER A, KUCUKERDOGAN IB. *Recurrent molar pregnancy*. Int J Gynecol Obstet 1997;57:185-186.
5. FISHER RA, KHATOON R, PARADINAS FJ, et al. *Repetitive complete hydatidiform mole can be biparental in origin and either male or female*. Hum Reprod 2000;15:594-598.
6. FISHER RA, HODGES MD, REES HC, et al. *The maternally transcribed gene p57KIP2 (CDNK1C) is abnormally expressed in both androgenetic and biparental complete hydatidiform moles*. Hum Mol Genet 2002;11:3267-3272.
7. FISHER RA, HODGES MD. *Genomic Imprinting in Gestational Trophoblastic Disease - A Review*. Placenta, 2003;24 Suppl. A, Trophoblast Research, Vol. 17:111-118.
8. HELWANI MN, SEOUD M, ZAHED L, et al. *A familial case of recurrent hydatidiform molar pregnancies with biparental genomic contribution*. Hum Genet 1999;105:112-115.
9. LORIGAN PC, SHARMA S, BRIGHT N, et al. *Characteristics of women with recurrent molar pregnancies*. Gynecologic Oncology 2000;78:288-292.
10. MOGLABEY YB, KIRCHEISEN R, SEOUD M, et al. *Genetic mapping of a maternal locus responsible for familial hydatidiform moles*. Hum Mol Genet 1999;8:667-671.
11. MURDOCH S, DJURIC U, MAZHAR B, et al. *Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans*. Nat Genet 2006;38(3):300-302.
12. OHAMA K, KAJII T, OKAMOTO E, et al. *Dispermic origin of XY hydatidiform moles*. Nature 1981;29:551-552.
13. OZALP S, YALCIN OT, TANIR HM, et al. *Recurrent molar pregnancy: report of a case with seven consecutive hydatidiform moles*. Gynecol Obstet Invest 2001;52:215-216.
14. PANICHKUL PC, AL-HUSSAINI TK, SIERRA R, et al. *Recurrent biparental hydatidiform mole: additional evidence for a 1.1-Mb locus in 19q13.4 and candidate gene analysis*. J Soc Gynecol Invest 2005;12(5):376-83.
15. REUBINOFF BE, LEWIN A, VERNER M, et al. *Intracytoplasmic sperm injection combined with preimplantation genetic diagnosis for the prevention of recurrent gestational trophoblastic disease*. Hum Reprod 1997;12(4):805-8.
16. RIZK DEE, RAMY AR. *A case report of a patient with 12 consecutive complete molar pregnancies*. Int J Gynecol Cancer 1997;7:335-336.
17. SAHRAOUI W, HAJJI S, HAOUAS N, et al. *Recurrent hydatidiform mole. Case report of 9 successive molar pregnancies*. Tunis Med 2006;84(8):506-8.
18. SEBIRE NJ, FISHER RA, FOSKETT M, et al. *Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy*. BJOG 2003;110:22-26.
19. SENSI A, GUALANDI F, PITTALIS MC, et al. *Mole maker phenotype: possibile narrowing of the candidate region*. Eur J

- Hum Genet 2000;8:641-644.
20. SEOUD M, KHALIL A, FRANGIEH A, et al. *Recurrent molar pregnancies in a family with extensive intermarriage: report of a family and review of the literature.* Obstet Gynecol 1995;86:692-695.
 21. SLIM R, FALLAHIAN M, RIVIÈRE JB, et al. *Evidence of a genetic heterogeneity of familial hydatidiform moles.* Placenta 2005; 26(1):5-9.
 22. SLIM R, MEHIO A. *The genetics of hydatidiform moles: new lights on an ancient disease.* Clin Genet 2007;71(1):25-34.
 23. VAN DER SMAGT JJ, SCHEENJES E, KREMER JAM, et al. *Heterogeneity in the origin of recurrent complete hydatidiform moles: not all women with multiple molar pregnancies have biparental moles.* BJOG 2006;113(6):725-728.
 24. WU FY. *Recurrent hydatidiform mole. A case report of nine consecutive molar pregnancies.* Obstet Gynecol 1973;41:200-204.
-