Ginecologia e Obstetrícia

Capítulo 18

MOLA HIDATIFORME

GIOVANA KAROLINE SEABRA ALMEIDA[1]
SAMARA GONÇALVES DE SENA[1]
VITÓRIA VALADARES PEREIRA NOGUEIRA[1]
YASMINN MARTINS SANTOS[1]

1. *Discente – Medicina na Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais.*

Palavras-Chave: Mola Hidatiforme; Saúde da Mulher; Gravidez.

Edição XVIII

EDITORA PASTEUR

INTRODUÇÃO

A placenta é essencial para o desenvolvimento fetal, dessa forma, qualquer anomalia no seu desenvolvimento ou funcionamento pode ter repercussões prejudiciais ao feto e/ou à mãe, sendo a mola hidatiforme uma dessas anomalias. A mola hidatiforme (MH) é uma patologia placentária de origem androgenética. As vilosidades placentárias apresentam um evento de hiperproliferação anormal e degeneração hidrópica (CANDELIER, 2015).

Histopatologicamente, pode ser classificada como completa (CHM) ou parcial (PHM), sendo geneticamente diferentes, pois CHM tem um número normal e diploide de cromossomos, não apresentando evidências de tecidos fetais, enquanto PHM é triploide (KALOGIANNIDIS *et al.,* 2018).

A patologia é caracterizada por sangramento vaginal anormal, náuseas intensas e aumento rápido do útero, além disso, pode haver expulsão de vesículas semelhantes a uvas e ausência de sinais fetais (RONNETT, 2018). O diagnóstico é feito através da interpretação de dados clínicos e propedêuticos. Os exames laboratoriais indicam níveis elevados e persistentes de beta-hCG, principalmente na mola completa. Além disso, faz-se necessário a avaliação do hemograma completo devido às chances de hemorragia e anemia. A ultrassonografia transvaginal é o exame de escolha para o diagnóstico de mola hidatiforme, mas a ressonância magnética pode ser necessária em casos agravados. (NGAN *et al*., 2021)

A maioria das mulheres com mola hidatiforme são curadas por evacuação por sucção e curetagem, mas algumas podem desenvolver neoplasia trofoblástica gestacional pós-molar, com taxas de 15,0% para mola hidatiforme completa e 0,5–1,0% para mola hidatiforme parcial (JIAO *et al*., 2021). O tratamento inicial consiste na curetagem uterina. O monitoramento dos níveis de beta-hCG deve ser feito até que se tornem indetectáveis, caso contrário um tratamento adicional, como o quimioterápico, deve ser introduzido (NING *et al,* 2019).

Epidemiologia

A incidência de mola hidatiforme varia entre 0,57 a 2 por 1000 gestações (NGAN *et al.,* 2021). Estudos demonstram que a incidência da mola hidatiforme completa, em países desenvolvidos, é de aproximadamente 1-3 para cada 1000 gestações, já a incompleta é de 3 para cada 1000 gestações (CANDELIER, 2015).

Os fatores de risco estabelecidos para mola completa, são gravidez em extremos de idade materna e gravidez molar anterior. Em relação às frequências observadas, há mais casos nos extremos superior e inferior da idade materna, sendo entre 13 e 18 anos ou maiores de 45 anos, ocorrendo maiores registros em casos de maior idade materna, com 63% entre 12 e 18 anos e 55 a 93% entre 41 e 50 anos (CANDELIER, 2015). A gravidez molar anterior aumenta o risco para 10 vezes para molas completas esporádicas, enquanto o agrupamento familiar e a mola recorrente possuem relação com mutações dos genes NLRP7 e KHDC3L (NGAN *et al.,* 2021).

Em relação à capacidade de desenvolver neoplasia trofoblástica, há mais casos em relação à mola hidatiforme completa. Essa alteração maligna em gestações molares parece estar associada à origem masculina do DNA (CANDELIER, 2015). A incidência relatada de coriocarcinoma varia de 1 em 40.000 gestações na América do Norte e na Europa (NGAN *et al.,* 2021).

Fisiopatologia

A Mola Hidatiforme pode se apresentar de duas formas distintas, parcial e completa, que se diferenciam por seus padrões cromossômicos e propriedades histopatológicas (BRAGA *et al*., 2011). Por outro lado, suas características comuns englobam o estado hidrópico das vilosidades, sendo esse marcado por níveis de proliferação trofoblástica variados e edema do estroma viloso (ARTAVIA *et al*.,2019). As gestações molares, apesar de serem benignas, são classificadas como condições de pré malignidade por apresentarem potencial de evolução para uma doença maligna, definida como neoplasia trofoblástica gestacional (NTG). Assim, o risco de desenvolvimento neoplásico em uma mola incompleta varia de 1 a 5% dos pacientes, enquanto que na presença de uma mola completa se verifica invasão em 15 a 20% dos casos (BERKOWITZ & GOLDSTEIN, 2013)

A mola hidatiforme completa é marcada pela ausência de desenvolvimento do embrião, cordão umbilical e membranas, além da inexistência de vasos ou hemácias fetais ao longo da vilosidade coriônica (**Figura 18.1**). Em relação ao aspecto histológico, nota-se anormalidades envolvendo toda a extensão ou a maior parte do tecido viloso. Com isso, as vilosidades coriônicas apresentam aumentos hidrópicos e formação de cavitações centrais conhecidas como cisternas (ABBAS *et al.*, 2010). Além disso, o aumento da proliferação trofoblástica marcado pela hiperplasia difusa do citotrofoblasto e do sinciciotrofoblasto consiste na principal característica atribuída à doença, o que pode ser observado na Figura 3 (ZUGAIB, 2023).

A partir da exposição do perfil histopatológico, os achados macroscópicos englobam as vilosidades coriônicas edemaciadas, representadas por cavidades preenchidas por estruturas císticas com aparência semelhante a “cacho de uva”. Na análise microscópica são observadas a ausência de vasos no interior das vilosidades e a hiperplasia trofoblástica, como representado na **Figura 18.2 e 3** (ZUGAIB, 2023). Quanto à genética, a mola hidatiforme completa possui cromossomos exclusivamente paternos, gerando óvulos com padrão cromossômico diploide (46XX) na maioria dos casos. Com isso, um oócito secundário com núcleo ausente ou inativo é fecundado por um espermatozoide 23X e a partir disso, acontece a duplicação do material genético do pai, de modo a originar uma célula 46XX. Ainda é possível ocorrer fertilização dispérmica em cerca de 5 a 10% dos casos, sendo que óvulo vazio é fecundado por dois espermatozoides resultando em um cariótipo 46XX ou, em casos mais raros, 46XY (ALMEIDA *et al*., 2019; HOFFNER & SURTI, 2012).

A mola hidatiforme parcial recebe destaque pela possível presença de embrião, cordão umbilical e membranas (**Figura 18.4**). Entretanto, apesar da existência fetal, a sua progressão se encontra inviável por apresentar múltiplas malformações e crescimento uterino restrito MACHADO & ALMEIDA 2024). A histopatologia envolve a perturbação da arquitetura trofoblástica e o aumento das vilosidades coriônicas de forma parcial (ABBAS *et al.*, 2010). Ao analisar de forma macroscópica, encontram-se regiões placentárias sem alterações associadas a regiões vesiculares, além de partes fetais mal com deformações patológicas (**Figura 18.5**). Na microscopia, são observadas áreas de vilosidades normais e áreas de vilosidades hidrópicas com formação de cavidades preenchidas por estruturas císticas (**Figura 18.6**). Ademais, é notória uma hiperplasia focal e limitada ao sinciciotrofoblasto na maioria dos casos (ZUGAIB, 2023).

Figura 18.1 Imagem ultrassonográfica de mola hidatiforme completa



Figura 18.2 Aspecto macroscópico de mola hidatiforme: vesículas translúcidas

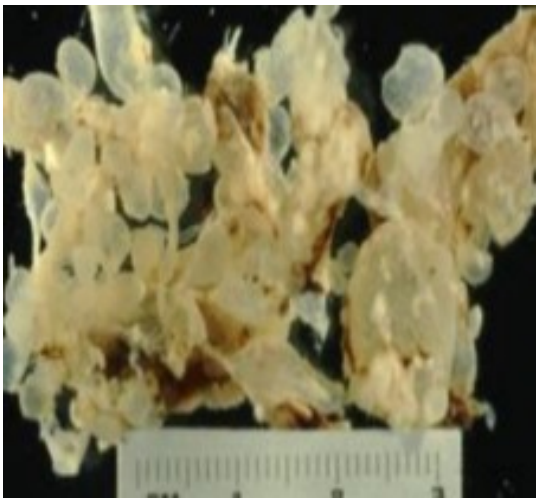


Figura 18.3 Imagem histológica de mola hidatiforme: proliferação trofoblástica e vilosidades hidrópicas

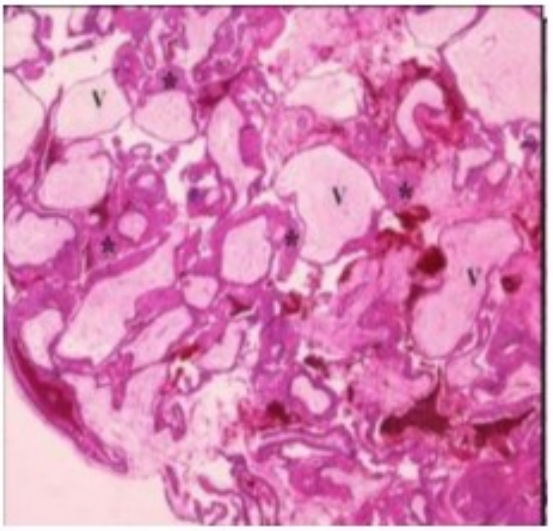


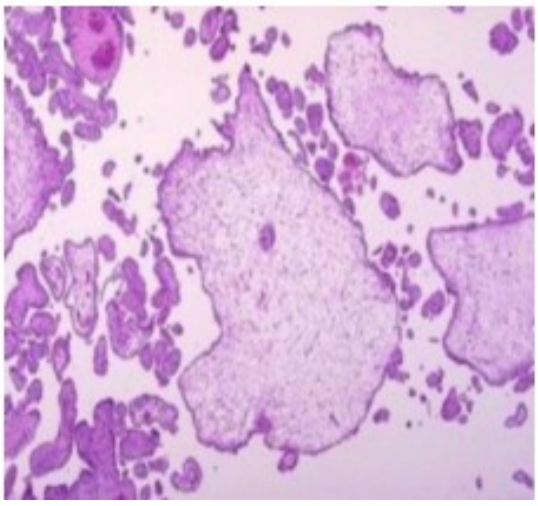
Figura 18.4 Ultrassom de mola parcial



Figura 18.5 Mola parcial com feto



Figura 18.6 Histologia de mola parcial



Em relação ao genoma, a mola hidatiforme parcial apresenta cromossomos de ambos os progenitores, materno e paterno, dando origem ao cariótipo triploide (69XXY) ou tetraploide (92XXXY), sendo essa última uma situação rara causada por um conjunto de cromossomos extra-haplóide de origem paterna. Dessa forma, um oócito secundário com núcleo presente e

ativo é fecundado por dois espermatozoides haploides (23X) ou por um espermatozoide diploide (46XY) de forma ocasional, de maneira a gerar uma célula com padrão cromossômico triploide (69XXY) (ALBERNAZ *et al.,* 2024).

Sinais e sintomas

Os sinais e sintomas da mola hidatiforme podem variar em intensidade e em tempo de manifestação, dependendo do tipo e da evolução da doença. Apesar de algumas pacientes serem assintomáticas e o diagnóstico ocorrer incidentalmente em exames de rotina, na maioria dos casos há um conjunto de manifestações clínicas sugestivas.

O sangramento uterino anormal é o sintoma mais frequente da mola hidatiforme, presente em 80% a 90% dos casos. Esse sangramento geralmente ocorre no primeiro trimestre da gestação, podendo ser intermitente ou contínuo, com coloração vermelho-escura ou aspecto de "borra de café". Em alguns casos, a paciente pode eliminar vesículas translúcidas, que correspondem a vilosidades coriônicas edemaciadas. Embora o sangramento possa ser discreto, há situações em que evolui para hemorragia volumosa, levando à anemia e, eventualmente, à necessidade de transfusão sanguínea. A persistência do sangramento após a evacuação uterina deve levantar suspeita de doença trofoblástica gestacional persistente.

Outro achado clássico da mola completa é o crescimento uterino acelerado, desproporcional para a idade gestacional, decorrente da proliferação excessiva do trofoblasto e da formação de estruturas císticas nas vilosidades coriônicas. Em alguns casos, o útero pode estar até duas vezes maior do que o esperado para o tempo gestacional. Na mola parcial, esse crescimento pode ser menos evidente, e o útero pode até apresentar-se menor do que o esperado, devido à degeneração do tecido gestacional.

Náuseas e vômitos exacerbados, característicos da hiperêmese gravídica, são comuns na mola completa e estão associados aos níveis elevados de gonadotrofina coriônica humana (hCG) secretados pelo trofoblasto hiperplásico. Esses sintomas podem levar a desidratação, desequilíbrios hidroeletrolíticos e necessidade de hospitalização para suporte clínico. Além disso, a pré-eclâmpsia antes da 20ª semana de gestação é um achado incomum, mas altamente sugestivo de doença trofoblástica gestacional. Caracteriza-se por hipertensão arterial associada à proteinúria e, em casos mais graves, pode evoluir para eclâmpsia e síndrome HELLP, devido à disfunção endotelial provocada pela proliferação trofoblástica excessiva.

Na mola completa, não há embrião ou feto viável, e, portanto, não são detectados batimentos cardíacos fetais ao ultrassom. Na mola parcial, pode haver desenvolvimento fetal, mas com malformações graves e inviabilidade fetal. Outra manifestação associada à mola hidatiforme é o hipertireoidismo transitório, decorrente da estimulação da tireoide pelos altos níveis de HCG. Os sintomas incluem taquicardia, sudorese excessiva, tremores e irritabilidade, ocorrendo devido à semelhança estrutural entre o HCG e o hormônio estimulador da tireoide (TSH), que ativa os receptores tireoidianos.

Por fim, os ovários podem apresentar cistos tecaluteínicos bilaterais, resultantes da hiperestimulação gonadotrófica secundária ao au-

mento do HCG. Esses cistos podem atingir dimensões consideráveis e, embora geralmente sejam assintomáticos, podem causar dor abdominal em caso de torção ou ruptura. Essas manifestações clínicas, quando identificadas precocemente, permitem um diagnóstico e manejo adequados, reduzindo complicações e melhorando o prognóstico da paciente.

Diagnóstico

Para um correto diagnóstico de mola hidatiforme é primordial interpretar e correlacionar os dados da história clínica e da propedêutica. O exame clínico das pacientes com gestação molar geralmente apresenta sinais e sintomas característicos de gravidez precoce ou complicações da gravidez, desde náuseas e vômitos intensos a sangramento e desconforto pélvico. A suspeita de gravidez molar aumenta quando os níveis de gonadotrofina coriônica humana (hCG) vêm anormalmente elevados, principalmente nos casos de mola completa e da evolução para uma neoplasia trofoblástica gestacional. Em alguns casos o diagnóstico se dá após a investigação patológica de uma gestação prévia mal sucedida, haja vista que casos de mola parcial são muitas vezes confundidos com aborto espontâneo (BERKOWITZ & GOLDSTEIN, 2013)

Os exames de imagem são uma ferramenta fundamental para o diagnóstico precoce de mola hidatiforme. A ultrassonografia transvaginal tem se mostrado o exame de escolha para diagnóstico, pode-se observar achados como tamanho uterino maior que a idade gestacional, presença de múltiplas vesículas anecóicas, analogia a "ninho de abelha", "padrão de tempestade de neve ou queijo suiço" e "*grape-like vesicles*", hiperplasia do trofoblasto com espessamento da parede uterina, ausência de embrião na mola completa e a presença de hematomas e/ou líquidos livres na cavidade uterina, sinalizando possível sangramento. Ainda em exames de imagem, a ressonância magnética pode ser utilizada, mesmo não sendo o exame de primeira linha, para detectar a extensão da doença e a presença de invasão local e metástases em casos mais graves. (NAUMOFF, *et al.,* 1981)

Para o diagnóstico definitivo é necessário o exame histológico do material evacuado no procedimento de curetagem ou do tecido placentário. No caso de uma gestação molar, serão encontradas vilosidades coriônicas edematosas, morfologicamente aumentadas e císticas, e proliferação do trofoblasto com atipias celulares em casos de mola hidatiforme invasiva. (BRAGA *et al.*, 2017)

Tratamento

O tratamento da mola hidatiforme envolve a remoção cirúrgica e o acompanhamento dos níveis séricos da gonadotrofina coriônica humana (hCG), para identificar a resolução da doença ou a evolução para a forma neoplásica: neoplasia trofoblástica gestacional, incluindo a mola invasora, coriocarcinoma, tumor placentário e tumor trofoblástico epitelióide. A remoção cirúrgica é o principal pilar do tratamento e pode ser realizada por evacuação uterina ou histerectomia, sendo a primeira um procedimento mais eficaz, seguro e que conserva a capacidade da paciente engravidar outra vez (BERKOWITZ & GOLDSTEIN, 2013)

A histerectomia, retirada do útero por abordagem abdominal ou laparoscópica, é o procedimento mais indicado para pacientes que já completaram a gestação, que tiveram uma mola completa ou têm fatores de riscos conhecidos para o desenvolvimento da neoplasia trofoblástica gestacional (GTN). Apesar de eliminar qualquer doença localmente invasiva no tratamento inicial da gestação molar e de reduzir as chances de desenvolver GTN, a histerectomia

não previne os casos de doenças metastáticas em pacientes que já apresentavam metástases ocultas antes do procedimento (BERKOWITZ & GOLDSTEIN, 2013)

A evacuação uterina consiste na dilatação mecânica do colo do útero, seguida de aspiração por sucção e curetagem brusca para garantir a evacuação completa do tecido molar. Esse tratamento deve ser feito por procedimento cirúrgico, uma vez que estudos mostraram que a evacuação uterina utilizando somente medicamentos (misoprostol, mifepristone e ocitocina) não foi bem sucedida e os pacientes posteriormente necessitam de evacuação cirúrgica para os sintomas persistentes e para os níveis de beta-hCG ainda muito elevados, além da necessidade subsequente de quimioterapia quando comparada à evacuação cirúrgica.

Ainda dentro do tratamento é necessário que a paciente faça o monitoramento pós-operatório para detectar o desenvolvimento de neoplasia trofoblástica gestacional, que será indicada por um nível de hCG que não retorna a faixa indetectável após o tratamento convencional. Em situações mais raras essa elevação dos níveis séricos de beta-hCG pode ser decorrente do desenvolvimento de um coriocarcinoma ou de um tumor trofoblástico. É importante, ainda, que a paciente seja aconselhada a usar um método de contracepção confiável durante todo o período de monitoramento pós-operatório de hCG, visto que uma nova gravidez torna difícil o acompanhamento dos níveis de beta-hCG (SEBIRE,*et al*., 2003)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS A. K, *et al.:*Robbins & Cotran Patologia: bases patológicas das doenças. 8.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. Capítulo 22, O trato genital feminino; p.1065-71. ISBN: 978-1-4160-3121-5

ALBERNAZ, P.C.S *et al.:* Complicações clínicas relacionadas à forma benigna da doença trofoblástica gestacional. Revista Científica da Faculdade de Medicina de Campos, v. 19, n. 1, p. 15-22, 2024. Doi: 10.29184/1980-7813.rcfmc.1056

ALMEIDA, L.O.G *et al.:* Mola hidatiforme parcial e completa: características clínicas e histológicas. Revista de Medicina UFC, Fortaleza, v. 59, n. 4, p. 46-50, out./dez. 2019. Doi: 10.20513/2447-6595.2019v59n4p46-50.

ARTAVIA, A.E. *et al:* Atualização em patologia trofoblástica gestacional: mola hidatiforme e neoplasias. Revista Médica Sinergia. 2019;4(5):44-59. Doi: 10.31434/rmsv4i5.193.

BERKOWITZ, R.S. & GOLDSTEIN, D.P.: Current advances in the treatment of gestational trophoblastic disease. Gynecological Oncology. 2013;128(1):3-5. Doi: 10.1016/j.ygyno.2012.07.116.

BRAGA, A *et al.:* Doença trofoblástica gestacional-atualização. Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE). 2014;13(3). Doi: 10.12957/rhupe.2014.12124.

BRAGA, A. *et al.*A twin pregnancy with a hydatidiform mole and a coexisting live fetus: prenatal diagnosis, treatment, and follow-up. Journal of Ultrasonography, 17(71), 299–305. Doi:10.15557/JoU.2017.0044

CANDELIER.J.J. La môle hydatiforme complète. Médecine/Sciences. 2015;31(10):861–868. Doi: 10.1051/medsci/20153110012

CANDELIER, J.J. The hydatidiform mole. Cell Adhesion & Migration. 2015;10(1-02):226–235. Doi: 10.1080/19336918.2015.1093275

HOFFNER L. & SURTI U: The genetics of gestational trophoblastic disease: a rare complication of pregnancy. Cancer Genetics. 2012;205(3):63-77. Doi: 10.1016/j.cancergen.2012.01.004.

JIAO, L. *et al*.: Centralized surveillance of hydatidiform mole: 7-year experience from a regional hospital in China. International Journal of Gynecologic Cancer. 2021;32(2):147–152. Doi: 10.1136/ijgc-2021-002797.

KALOGIANNIDIS, I. *et al*. Recurrent complete hydatidiform mole: where we are, is there a safe gestational horizon? Opinion and mini-review. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2018;35(6):967–973. Doi: 10.1007/s10815-018-1202-9

MACHADO, M. & ALMEIDA, C.G: Mola hidatiforme: uma alteração no tecido trofoblástico. Integrar-Revista Acadêmica. 2024;2(1):1-10,. Doi: 10.5281/zenodo.10714296.

NING, F. *et al*.: Understanding and management of gestational trophoblastic disease. F1000Research. 2019;8:428. Doi: 10.12688/f1000research.14953.1.

NGAN, H. *et al*.:Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2021;155(S1):86–93. Doi: 10.1002/ijgo.13877.

NAUMOFF, P. *et al.*. Ultrasonography of partial hydatidiform mole. Radiology. 1981;140(2):467–470. Doi:10.1148/radiology.140.2.7255725.

RONNETT, B. M: Hydatidiform Moles: Ancillary Techniques to Refine Diagnosis. Archives of Pathology & Laboratory Medicine. 2018;142(12):1485–1502. Doi: 10.5858/arpa.2018-0226-ra.

SEBIRE, N. J. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. *BJOG:* An International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 23003;110(1):22–26. Doi: 10.1046/j.1471-0528.2003.02388.

ZUGAIB, M.: Obstetrícia. 5. ed. Barueri: Manole, 2023. p. ISBN: 9786555769340.