

# EMBOLISMO TROFOBLÁSTICO E INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA. PRESENTACIÓN DE TRES CASOS.

José Pereda G.

### RESUMEN

*Se presenta tres casos de muerte por insuficiencia respiratoria aguda, severa, asociados a embolismo trofoblástico, en pacientes portadoras de mola hidatidiforme. Se discute la significación de la lesión como un proceso inflamatorio agudo.*

*PALABRAS CLAVE: Células sinciciotrofoblásticas; Embolismo trofoblástico; Insuficiencia respiratoria aguda; Mola hidatidiforme.*

*Rev Per Ginecol Obstet 2003; 49:180-4*

### SUMMARY

*Three cases of death due to severe, acute respiratory distress in patients with trophoblastic embolism associated to hydatidiform mole are reported. The significance of the inflammatory nature of the lesion is discussed.*

*KEY WORDS: Syncytiotrophoblastic cells; Trophoblastic embolism; Acute respiratory distress; Hydatidiform mole*

*Rev Per Ginecol Obstet 2003; 49: 180-4*

### INTRODUCCIÓN

Es conocido que entre el sinciciotrofoblasto y los tejidos maternos hay varias formas de relación. Una de ellas es el embolismo del trofoblasto que ocurre en el embarazo normal y que se caracteriza por la migración de células sinciciales, por vía del sistema venoso, hasta llegar al pulmón. Lo interesante de esta relación es la total falta de reacción del tejido pulmonar contra las células trofo-

blásticas que son extrañas a dicho órgano<sup>1,2</sup>. Sin duda, esta falta de respuesta, se debe a que se ha establecido una "complacencia" inmunológica, que a otro nivel estaría permitiendo el normal mantenimiento del embarazo<sup>3</sup>

El objeto de este informe es describir tres casos de mola hidatidiforme, en los cuales el embolismo de células trofoblásticas dio lugar a una violenta reacción inflamatoria que causó insuficiencia respiratoria aguda y llevó a la muerte a las pacientes.

Este tema no ha sido tratado en los últimos años, pero la condición puede ocurrir en cualquier caso de mola hidatidiforme, con grave riesgo para la vida de la paciente, por lo cual esta presentación intenta motivar su estudio.

### CASOS

Las historias de las pacientes están resumidas en la Tabla 1, donde puede verse que las características clínicas son las que habitualmente presentan

Patólogo Consultor  
Departamento de Patología Instituto Materno Perinatal



**Tabla 1.** Características clínicas de pacientes con mola hidatidiforme, que murieron por insuficiencia respiratoria aguda. Instituto Materno Perinatal.

Caso	Edad	G	P	Amenorrea	Útero > tiempo de amenorrea	Náuseas y vómitos	Hipertensión
1	17	1	0	16 semanas	+	+++	+
2	44	4	3	18 semanas	+	++	-
3	17	1	0	17 semanas	+	+++	-

pacientes portadoras de mola hidatidiforme. Las pacientes 1 y 3 eran adolescentes y nulíparas; la paciente 2 era añosa y, como era de esperarse, multipara. En las tres pacientes se constató discordancia entre la edad de la gestación y el tamaño del útero. Ellas presentaron náuseas y vómitos en grado variable y solamente la paciente 1 presentó hipertensión arterial.

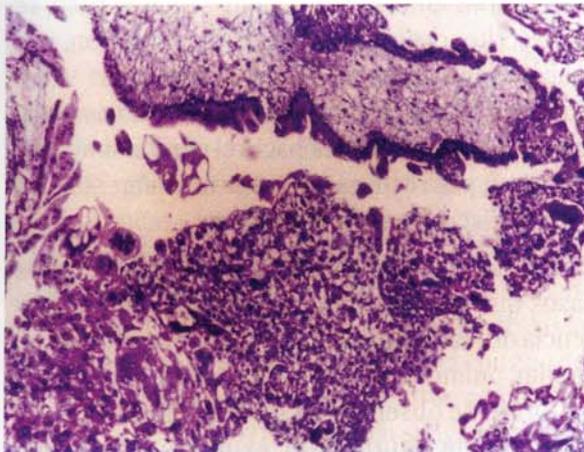
Lo que caracteriza a este grupo y lo diferencia de otras pacientes con mola hidatidiforme, es el cuadro de insuficiencia respiratoria aguda que presentaron en relación al momento de eliminación del tejido molar.

En el caso de la paciente 1, se hizo el diagnóstico de mola hidatidiforme y como tratamiento se decidió

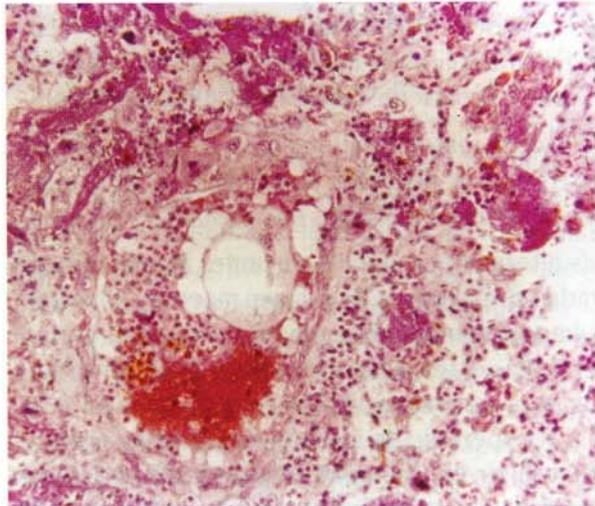
su evacuación. Llevada a Sala de Operaciones, se inició, bajo anestesia, el procedimiento de dilatación del cérvix. En ese momento se inició un cuadro de insuficiencia respiratoria, aguda, severa. La paciente presentó cianosis y falleció súbitamente

La paciente 2 ingresó en mal estado general con metrorragia escasa, pero que persistió por varios días. Se indicó una transfusión, que se suspendió por cuadro de shock transfusional, la que fue tratada con antihistamínicos. A las 36 horas, la paciente presentó dolor abdominal y disnea muy intensa. Hizo intento de sentarse para poder respirar mejor y súbitamente falleció.

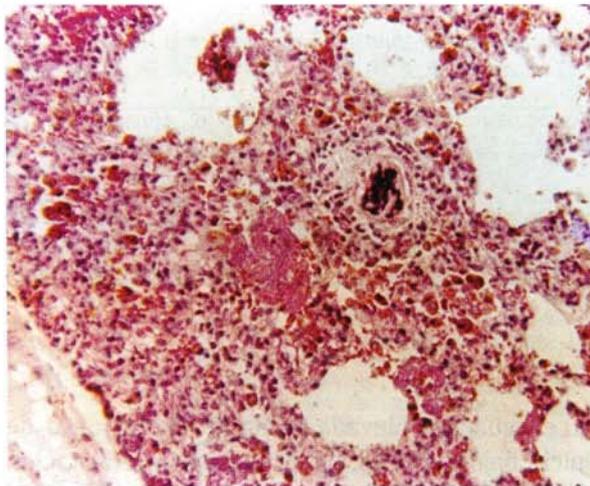
La paciente 3 refirió un cuadro de hiperemesis, severo, que no respondió al tratamiento ambula-



**Figura 1.** Coloración hematoxilina-eosina 10 x. Se puede ver que hay células sinciotrofoblásticas libres en el espacio intervilloso, desprendidas de las vellosidades y de masas de proliferación trofoblástica. Algunas células trofoblásticas tienen vacuolas amplias en el citoplasma. Compárese éstas células con la célula trofoblástica que se ve en la luz vascular de la Figura 2.



**Figura 2.** Coloración hematoxilina-eosina 20 x. Se observa espacio vascular ocupado por célula sinciotrofoblástica de citoplasma vacuolado, rodeada por numerosos leucocitos. En el resto del parénquima se observa depósitos de fibrina, intravascular y en los espacios alveolares.



**Figura 3.** Coloración hematoxilina-eosina 10 x. En el centro del campo se observa capilar con dilatación del lumen, que está ocupado por célula sinciciotrofoblástica, en relación a la cual hay reacción inflamatoria, con presencia de leucocitos y depósitos de fibrina en los alvéolos y en los septos interalveolares.

torio, en consulta privada, por lo que se internó al Hospital. En la noche del tercer día de su ingreso, la paciente expulsó espontáneamente una mola hidatidiforme, acompañada de metrorragia abundante, por lo que se practicó curetaje. Al día siguiente, a las 8 a.m. se encontró a la paciente inconsciente, sumamente pálida, con abundante secreción espumosa en la boca. Se manifestaban signos de shock, cuyo tratamiento se instaló. Frecuencia respiratoria 40 por min, estertorosa. En estas condiciones, la paciente falleció dos horas después.

Hallazgos anatomopatológicos.- Debido a que en los tres casos el cuadro anatómico fue similar, se va a resumir los hallazgos en una sola descripción.

Las alteraciones más importantes fueron encontradas en el pulmón. Al examen macroscópico, los pulmones estaban aumentados de volumen, tenían superficie externa lisa con sufusiones hemorrágicas, más severas en el primer caso. Al hacer cortes, la superficie de sección estaba congestiva y dejaba fluir, con facilidad, líquido rosado grisáceo espumoso.

Al examen microscópico, en los tres casos, los cortes de pulmón mostraron en diferentes campos, la presencia de células sinciciotrofoblásticas, dentro de la luz de capilares septales, en relación con

los cuales se ve presencia de leucocitos y coagulación intravascular (Figura 2). En los alvéolos había también abundante exudado inflamatorio con polimorfonucleares y células linfomonocitarias (Figura 3). En el resto de parénquima había edema alveolar difuso, intenso. La reacción inflamatoria se encontraba tanto en las áreas en las que había células trofoblásticas como en las que no se las observaba. Los cambios histológicos eran de intensidad suficiente para causar los cambios macroscópicos visibles en la necropsia, y explicar el cuadro clínico como se ha descrito.

En el primer caso, en la necropsia, se encontró que el útero estaba ocupado por tejido molar, cuya característica se confirmó por el examen histológico. En los otros dos casos, el diagnóstico se hizo por el examen del material obtenido por evacuación de la cavidad uterina. En las láminas de estos casos, el cuadro histológico, también era el típico de una mola hidatidiforme.

## COMENTARIO

Como se ha señalado, el embolismo trofoblástico en la gestación es un fenómeno bien documentado<sup>1,4,5</sup>, inclusive hay casos en los que se describe no solamente migración de células trofoblásticas aisladas, sino de vellosidades completas<sup>6</sup>. En el primer caso, no se observa reacción alguna contra las células placentarias en el pulmón. En el segundo caso, se ha descrito, después de meses de evolución, una reacción inflamatoria crónica, contra las vellosidades coriales. También se ha descrito embolismo de células sinciciales hacia el cordón umbilical y el feto<sup>7</sup>, pero este es un problema diferente, que no será discutido en esta ocasión.

El problema que ahora se presenta difiere de los casos que se ha mencionado, ya que ante la presencia de células sinciciotrofoblásticas en el lecho capilar pulmonar, en estos casos de mola hidatidiforme, se observa una severa reacción celular inflamatoria aguda, con exudado fibrinoleucocitario, a predominio de polimorfonucleares neutrófilos, que llena los alvéolos pulmonares. Esta reacción se acompaña además de edema pulmonar, probablemente causado por alteración de la membrana alveolocapilar<sup>8</sup>, también de grado severo, que se identifica fácilmente en el examen



macroscópico. La intensidad y la extensión del edema y la reacción celular explican la insuficiencia respiratoria aguda que se observa en la clínica de estas pacientes.

En relación a estos casos, es procedente recordar que se reconoce dos formas de embolismo pulmonar. En el llamado embolismo sincopal, la alteración anatómica consiste en la oclusión de la arteria pulmonar o sus ramas principales por un émbolo, que generalmente se origina en el desprendimiento de trombos de venas varicosas de las extremidades inferiores. Experimentalmente se ha demostrado que dicho émbolo debe ocluir aproximadamente un 60 % de la luz arterial para producir manifestaciones clínicas: hipotensión arterial, marcada palidez, etc.<sup>9</sup>

En la otra forma, el embolismo asfíctico, el material ocluye el lecho vascular periférico, lo que produce un cuadro clínico característico, con disnea, cianosis, disminución de la saturación de oxígeno en sangre periférica, presión arterial normal o algo disminuida. En estos casos, además de la oclusión mecánica por el material embólico, actuarían reflejos de espasmo arterial, reacciones anafilactoides y edema alveolar, entre otros factores.

Se ha insistido que el embolismo de células sinciotrofoblásticas al pulmón, durante la gestación, es un fenómeno frecuente, al que no prestamos atención porque es totalmente asintomático y sin secuelas en la gran mayoría de casos; pero, que se puede demostrar al estudiar cortes de pulmón de casos de muerte materna, o al preparar frotises de sangre, preferentemente de las venas del ligamento ancho, las venas parauterinas o las venas ováricas<sup>3</sup>. Dicho embolismo se debe a la descamación de las células sinciciales de la superficie de las vellosidades, comparable a la que ocurre con las células superficiales de la piel, todavía con mayor razón, ya que las células del epitelio de las vellosidades coriales se encuentran sometidas a la acción de las corrientes de la sangre materna que circula en el espacio intervelloso. En consecuencia, el fenómeno de embolismo en la gestación normal se explica fácilmente.

Otro tanto debe ocurrir en el embarazo molar. Teniendo en cuenta que en este caso hay una hiperplasia de células sinciciales, es decir, mayor

número de elementos potencialmente migratorios (Figura 1), tendríamos que esperar un mayor número de células sinciciales en el pulmón. La respuesta, o la falta de ella, en la mola hidatidiforme, no ha sido estudiada, entre otras razones porque la mortalidad en pacientes con mola hidatidiforme, por causas ajenas a la mola es rara. Los únicos casos de muerte de pacientes portadoras de mola hidatidiforme que han sido registrados en el Instituto Materno-Perinatal (Maternidad de Lima), son los que se presenta en esta serie, relacionadas al embolismo trofoblástico. Pero, es indudable que el fenómeno debe ocurrir también en pacientes portadoras de mola hidatidiforme, que no mueren. En una serie se refiere que en 3,5% de pacientes portadoras de enfermedad trofoblástica gestacional hubo sospecha clínica de embolismo trofoblástico<sup>8</sup>. Si posteriormente, más tarde o más temprano, la evolución se hace hacia un coriocarcinoma en pulmón, es un problema diferente al que ahora se discute<sup>1</sup>. En una serie, pacientes que han presentado mola hidatidiforme y cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, requieren con una frecuencia 5 veces mayor, tratamiento quimioterápico, por persistencia de gonadotropina coriónica elevada<sup>11</sup>.

Recientemente se ha presentado una serie de 8 casos de muerte materna súbita, en tres de los cuales se ha identificado embolismo trofoblástico<sup>9</sup>. Los autores describen dos tipos de dicho embolismo. En lo que llaman embolismo trofoblástico tipo I identifican células sinciciales. En el embolismo tipo II no se encuentra células trofoblásticas. Pero, mediante técnicas inmunohistoquímicas, se demuestra la presencia de fragmentos de material amorfo, proveniente de la placenta, en los capilares del cerebro, riñón y pulmón y sugieren que la presencia de dicho material podría explicar la muerte súbita. Pero, como se puede ver en la ilustración de su caso 5, lo que se describe corresponde al embolismo sincicial, común en necropsias maternas y el cual no parece jugar papel alguno como causa de muerte. El hallazgo de atrofia aguda amarilla en su caso 4 y de embolismo de líquido amniótico en su caso 8, explican la presencia de trombos fibrinosos, a cuya presencia algo podría contribuir el material trofoblástico amorfo descrito.



Además, dichos casos corresponden a muertes maternas, mientras que las pacientes que ahora se presenta se caracterizan por ser portadoras de mola hidatidiforme, que en un momento de su evolución hacen un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda, con características de embolismo asfíctico, el que causa su muerte.

Sin duda, la presencia de células trofoblásticas en las láminas de pulmón obtenidas en la autopsia, de estos casos, es significativamente superior al que se encuentra en casos de muerte materna, donde con dificultad se encuentra una o dos células, por lámina, después de una búsqueda cuidadosa. En las láminas de pulmón de casos de mola hidatidiforme, dichas células se las encuentra fácilmente en diferentes campos. Pero aún así, la oclusión mecánica por las células embólicas no es suficiente para justificar la insuficiencia respiratoria aguda que presentan estas pacientes. Por lo tanto, la explicación debe buscarse en la reacción tisular del huésped. El rol de las células sinciotrofoblásticas sería el de causar en la paciente una reacción inflamatoria intensa, con abundante edema y exudado celular inflamatorio. Como se comprende, este concepto tiene implicaciones terapéuticas: uso de altas dosis de corticosteroides, empleo intermitente de diuréticos y asistencia mecánica de la ventilación<sup>10</sup>. La administración de quimioterapia específica deberá hacerse en función a los valores de gonadotropina coriónica que se detecte en controles seriados.

Si el cuadro clínico es clasificado como una reacción inflamatoria, es pertinente el diagnóstico de neumonía; y como quiera que el factor desencadenante es la presencia de células provenientes del epitelio de la placenta, sugerimos que el cuadro se denomine neumonía a células trofoblásticas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fahrner RJ, McQueeney AJ, Mosely JM, & Petersen RW. Trophoblastic pulmonary thrombosis with cor pulmonale. *JAMA* 1959; 170: 1891-901.
2. Pereda-Garay J, García-Poémape O. Embolismo trofoblástico en el pulmón. *Ginecol Obstet (Perú)* 1993; 34(14): 16-20.
3. Douglas GW, Thomas L, et al. Trophoblast in the circulatory blood during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78: 960-73.
4. Park WA. Experimental trophoblastic embolism in the lungs. *J Path Bacteriol* 1959; 75: 257-65.
5. Trotter RF, Tieche HL. Maternal death due to pulmonary embolism of trophoblastic cells. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 71(5):1114-8.
6. Jacobson FJ, Enzer N. Hydatidiform mole with benign metastasis to lung. Histological evidence of regressive lesion in lung. *Am J Obstet Gynecol* 1959; 78(4): 868-75.
7. Salvaggio AT, Nigogosyan G, Mack HC. Detection of trophoblast in cord blood and fetal circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 80(5): 1013-9.
8. Orr JW, Austin JM, Hatch KD, Shingleton HM, et al. Acute pulmonary edema associated with molar pregnancies: A high-risk factor for development of persistent trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136(3): 412-5.
9. Ikarashi T, Takeuchi S, Ohnishi Y. Trophoblastic embolism in sudden maternal death. *Acta Obstet Gynaec Jpn* 1988; 40(6): 793-5.
10. Kohorn EL, McGinn RC, Gee BI, et al. Pulmonary embolization of trophoblastic tissue in molar pregnancy *Obstet Gynecol* 1978; 51 Suppl: 16S.
11. Morrow CP, Kletzky OA, DiSaia PJ, et al. Clinical and laboratory correlates of molar pregnancy and trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 424.