

# Μερική μύλη κύηση με χρωμοσωμικά και φαινοτυπικά υγιές έμβρυο: Παρουσίαση σπάνιου περιστατικού

Παπουτσής Δ.1, Γουμαλάτσος Ν.1, Κουμπής Χ.1, Μπελίτσος Π.1, Παπασπύρου Ε.2, Ζηργάνος Ν.2, Δασκαλάκης Γ.1, Παπαντωνίου Ν.1, Μεσογίτης Σ.1, Αντσακλής Α.1

1Α' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα.  
2Παθολογοανατομικό Τμήμα, Νοσοκομείο Αλεξάνδρα.

Αλληλογραφία: Παπουτσής Δημήτρης  
Κυδωνιών 27,  
Σεπόλια, Αθήνα  
10443  
210-5135604, 6936106761  
e-mail: DimitrPapoutsis@in.gr

## Περίληψη

Η συνύπαρξη καρυοτυπικά και φαινοτυπικά υγιούς εμβρύου με εκφυλιστικές αλλοιώσεις του πλακούντα είναι εξαιρετικά σπάνια. Μέχρι στιγμής έχουν προταθεί δύο κύριοι μηχανισμοί: μωσαϊκισμός πλακούντα (μια μόνο περίπτωση στη βιβλιογραφία) και μεσεγχεματική δυσπλασία του πλακούντα (70 περιπτώσεις στη βιβλιογραφία). Παρουσιάζουμε την περίπτωση μερικής μύλης κύησης με χρωμοσωμικά και φαινοτυπικά υγιές έμβρυο που κατέληξε σε ενδομήτριο θάνατο στις 30 εβδομάδες κύησης. Ο προγεννητικός έλεγχος με αμνιοπαρακέντηση και υπερηχογράφημα β-επιπέδου δεν αποκάλυψε χρωμοσωμική ανωμαλία ή ανατομική ανωμαλία αντίστοιχα. Έγινε πρόκληση τοκετού και έξοδος φαινοτυπικά φυσιολογικού νεκρού εμβρύου καθώς και έξοδος πλακούντα με την παρουσία φυσιολογικών λαχνών και λαχνών με υδρωπική εμφάνιση. Η ιστολογική εξέταση στη συνέχεια επιβεβαίωσε την υδατιδώδη εκφύλιση του πλακούντα.

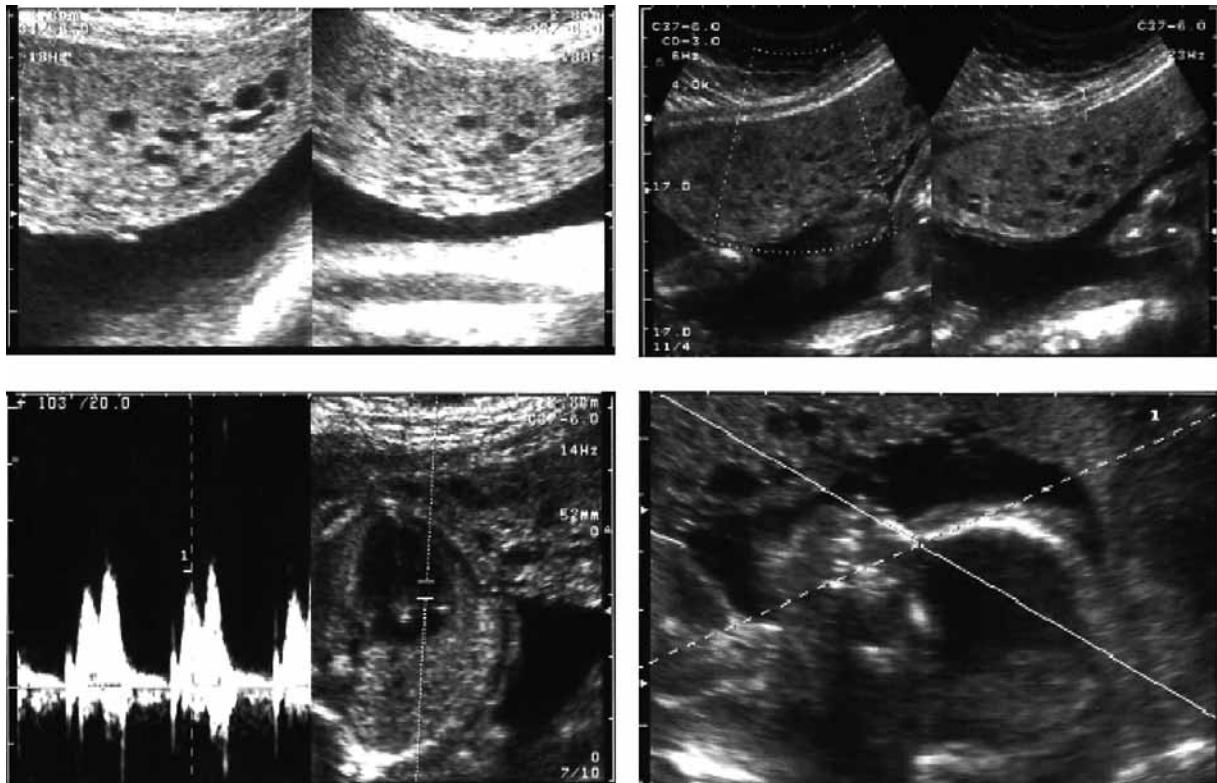
Λέξεις κλειδιά: Μερική μύλη κύηση, μεσεγχεματική δυσπλασία του πλακούντα, μωσαϊκισμός πλακούντα.

## Εισαγωγή

Στη βιβλιογραφία η μερική μύλη κύηση με χρωμοσωμικά υγιές έμβρυο αποτελεί μια σπάνια περίπτωση τροφοβλαστικής νόσου. Παρουσιάζουμε ένα περιστατικό μερικής μύλης κύησης με χρωμοσωμικά υγιές έμβρυο το οποίο κατέληξε στις 30 εβδομάδες κύησης.

## Παρουσίαση περιστατικού

Ασθενής 31 ετών (G2P0) προσέρχεται στο νοσοκομείο μας στις 30 εβδομάδες κύησης λόγω ελαττωμένων εμβρυϊκών σκιρτημάτων από δύο εβδομάδες περίπου, όπου και διαπιστώνεται ο ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου με την απουσία καρδιακής λειτουργίας.



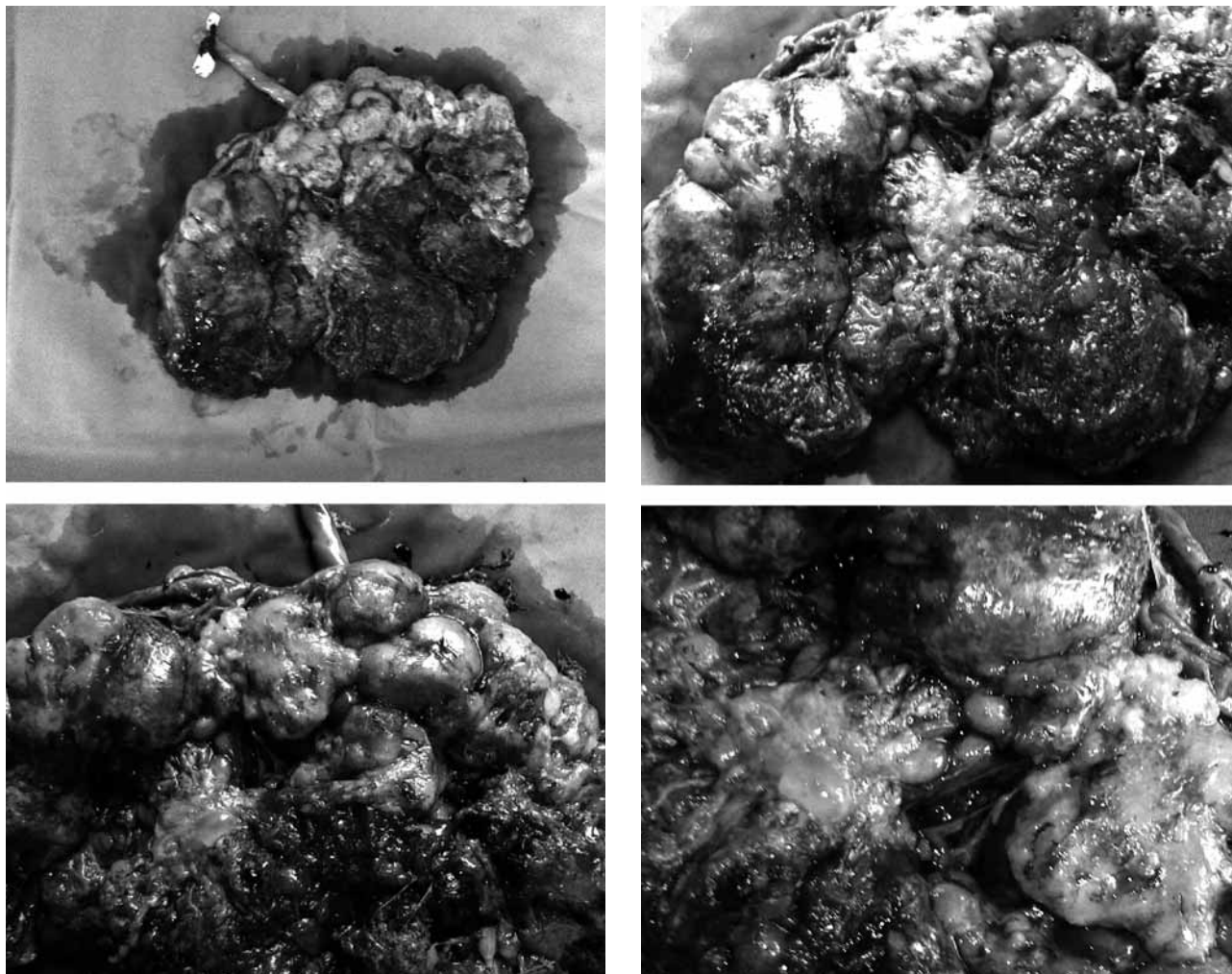
**Εικόνα 1:** Υπερηχογράφημα β-επιπέδου στην 21η εβδομάδα κύησης. Πάνω αριστερά: Η πορώδης εμφάνιση του πλακούντα. Κάτω αριστερά: Ο πλακούντας με την ίδια υφή και στην ίδια εικόνα καταγραφή θετικής καρδιακής λειτουργίας. Πάνω δεξιά: Η πορώδης εμφάνιση του πλακούντα πάλι. Κάτω δεξιά: Ο πλακούντας με την ίδια υφή και στην ίδια εικόνα καταγραφή της κεφαλής του εμβρύου σε επιμήκη τομή.

Από το ιστορικό της παρούσας κύησης, η γυναίκα εξετάστηκε για πρώτη φορά στις 16 εβδομάδες της κύησης, οπότε στα πλαίσια του προγεννητικού ελέγχου πραγματοποιήθηκε Α-τεστ (αFP, E3, ελεύθερη β-HCG) όπου διαπιστώθηκε αυξημένη τιμή άλφα-εμβρυϊκής σφαιρίνης στον ορό της μητέρας (MS-AFP) 125,0 ng/ml ή 4,31 MoM (φυσιολογικές τιμές <2.5MoM). Η εξέταση έδειξε πιθανότητα 1/120 για σύνδρομο Down (risk cut-off=1/270) και συνεστήθη αμνιοπαρακέντηση. Στις 19 εβδομάδες κύησης έγινε αμνιοπαρακέντηση για έλεγχο του καρυότυπου του εμβρύου το αποτέλεσμα του οποίου ήταν θήλυ έμβρυο (46XX) χωρίς εμφανή αριθμητική ή δομική χρωμοσωμική ανωμαλία. Η εξέταση επίσης με PCR του αμνιακού υγρού (amnio PCR) έδειξε πως το έμβρυο ήταν υγιές και δεν έφερε τη μετάλλαξη ΔF508 του γονιδίου της κυστικής ίνωσης. Στο υπερηχογράφημα β-επιπέδου που έγινε στις 21 εβδομάδες της κύησης η βιομετρία των διαφόρων οργάνων του εμβρύου ήταν στα φυσιολογικά πλαίσια και ο πλακούντας ήταν πρόσθιος, grade I φυσιολογικού πάχους αλλά με πορώ-

δη σύσταση (εικόνα 1).

Στο υπερηχογράφημα που έγινε κατά την εισαγωγή της ασθενούς διαπιστώθηκε νεκρό έμβρυο ηλικίας 27+5 εβδομάδων με ελαττωμένο αμνιακό υγρό και υπερτροφικό πλακούντα με κυστικές αλλοιώσεις. Η γυναικολογική εξέταση έδειξε άρρηκτο θυλάκιο και η εργαστηριακή εικόνα είχε ως εξής: β-HCG=34.554 IU/ml, Hb=8,8 mg%, Ht=26,6%, ακτινογραφία θώρακος φυσιολογική, αρτηριακή πίεση 110/60 mmHg. Στη συνέχεια αποφασίστηκε πρόκληση τοκετού με τη χρήση Cytotec και λίγες ώρες αργότερα γίνεται έξοδος νεκρού θήλεος νεογνού βάρους 1.240 gr. Ακολουθεί αυτόματη υστεροτοκία με έξοδο πλακούντα βάρους 700 gr ο οποίος παρουσιάζει σε όλη του την επιφάνεια πολλαπλές υδατιδώδεις κύστες, όπως ακριβώς παρατηρείται στη μύλη κύηση (εικόνα 2).

Ακολούθως πραγματοποιήθηκε μαιευτική απόξεση και τα ξέσματα του ενδομητρίου μαζί με τον πλακούντα αποστέλλονται για ιστολογική εξέταση και γενετική ανάλυση. Η λεχωίδα νοσηλεύτηκε συνολικά για 4 ημέρες στη διάρκεια των οποίων εμφάνισε



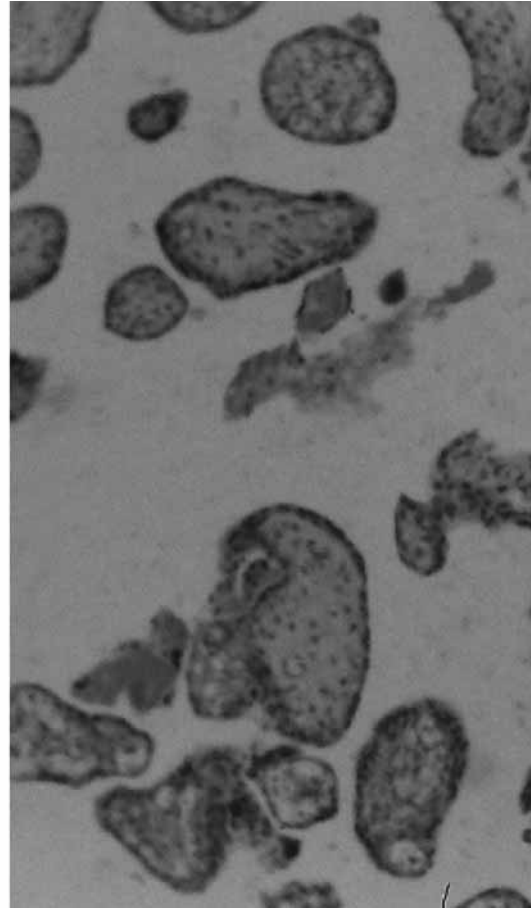
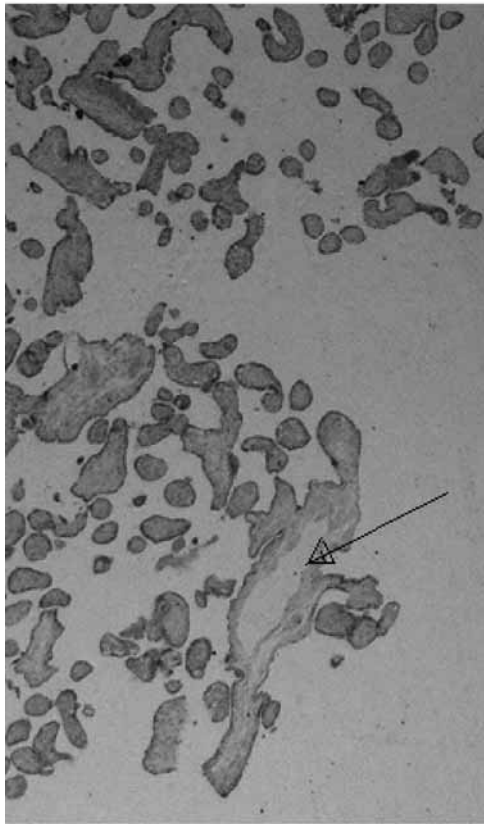
*Εικόνα 2. Πλακούς βάρους 700 gr με τη χαρακτηριστική εικόνα των πολλαπλών υδρωπικών κύστεων.*

μετά την απόξεση εμπύρετο επεισόδιο ( $\Theta=39^{\circ}\text{C}$ ) χωρίς ωστόσο οι καλλιέργειες αίματος ή ούρων καθώς και το υπερηχογράφημα έσω γεννητικών οργάνων να δείξουν κάτι το παθολογικό. Τέθηκε σε τριπλό σχήμα αντιβίωσης και την 4η ημέρα λοχείας εξήλθε σε καλή γενική κατάσταση με οδηγίες για παρακολούθηση και επανεκτίμηση σε 1 εβδομάδα και τρεις μήνες μετά. Παράλληλα τέθηκε σε αγωγή με αντισύλληψη για χρονικό διάστημα 18 μηνών.

Μια εβδομάδα μετά η ασθενής επανήλθε για επανεκτίμηση, όπου η κλινική της εικόνα και οι εργαστηριακές τιμές ήταν φυσιολογικές ( $\beta\text{-HCG}=90\text{ IU/ml}$ ,  $\text{Hb}=10,6\text{ mg\%}$ ,  $\text{Ht}=33,4\%$ , και το υπερηχογράφημα των έσω γεννητικών οργάνων ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα). Ένα μήνα μετά η τιμή της  $\beta\text{-HCG}$  ήταν  $12\text{ IU/ml}$ . Η πρώτη έμμηνος ρύση της λεχωίδος εμφανίστηκε σε 40 ημέρες μετά τη

μαιευτική απόξεση και η αμέσως επόμενη 30 ημέρες αργότερα χωρίς σημεία παθολογίας. Η ασθενής υποβλήθηκε στα πλαίσια της παρακολούθησης σε μαγνητική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας 3 μήνες μετά το συμβάν χωρίς να αναδειχτούν παθολογικά ευρήματα. Επίσης, η τιμή της  $\beta\text{-HCG}$  τρεις μήνες μετά ήταν  $5\text{ IU/ml}$ .

Η ιστολογική εξέταση του πλακούντα ο οποίος είχε διαστάσεις  $25 \times 18 \times 3\text{ cm}$  έδειξε υδατιδώδη εκφύλιση μερικών λαχνών (εικόνα 3). Ο ομφάλιος λώρος παρουσίαζε φυσιολογική αγγείωση, οι δε υμένες παρουσίαζαν πλακώδη μετάπλαση του επιθηλίου. Τα ξέσματα του ενδομητρίου είχαν όγκο  $8\text{ cm}^3$  και η ιστολογική εξέταση δεν έδειξε κάτι το παθολογικό. Η γενετική ανάλυση του πλακούντα δεν κατέστη τελικά δυνατή λόγω ακαταλληλότητας του υλικού που εστάλη.



**Εικόνα 3.** Αριστερά: Φυσιολογικές λάχνες και λάχνες με υδατιδώδη εκφύλιση (μάυρο βέλος). Χρώση H-E, μεγέθυνση 2X. Δεξιά: Ίδια εικόνα λαχνών με υδατιδώδη εκφύλιση σε μεγέθυνση 20X.

### Συζήτηση

Η συνύπαρξη χρωμοσωμικά και φαινοτυπικά φυσιολογικού εμβρύου με τις χαρακτηριστικές για τη μύλη κύηση παθολογοανατομικές αλλοιώσεις του πλακούντα αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια περίπτωση. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναφέρει τους παρακάτω πιθανούς μηχανισμούς που εξηγούν αυτήν την περίπτωση:

1. Διχοριονική κύηση με φυσιολογικό έμβρυο και συνύπαρξη πλήρους μύλης κύησης.

Έχουν περιγραφεί μέχρι στιγμής 77 περιπτώσεις διχοριονικής κύησης με φυσιολογικό έμβρυο και πλήρη μύλη κύηση ιστολογικά επιβεβαιωμένη στη θέση του ενός διδύμου<sup>1</sup>. Στις περιπτώσεις αυτές το υπερηχογράφημα δείχνει ένα ανατομικά φυσιολογικό έμβρυο και πλακούντα, ενώ στη θέση του δεύτερου διδύμου απεικονίζεται υδατιδώδης μύλη εκφύλιση του πλακούντα. Η έκβαση αυτών των κύησησεων αναφέρεται πως δεν είναι καλή καθότι στο

50% των περιπτώσεων υπάρχει αποβολή, στο 25% ενδομήτριος θάνατος και στο 40% πρόωρος τοκετός πριν τις 32 εβδομάδες κύησης<sup>1</sup>. Στο δικό μας περιστατικό η κύηση ήταν μονήρης όπως αναγνωρίστηκε υπερηχογραφικά και επιβεβαιώθηκε παθολογοανατομικά.

2. Μονήρης μερική μύλη κύηση με παρουσία εμβρύου και στοιχεία μωσαϊσμού.

Στην περίπτωση αυτή υπάρχει μερική μύλη κύηση με παρουσία ζώντος εμβρύου ενώ συνυπάρχει μωσαϊσμός με αποτέλεσμα το έμβρυο να φαίνεται φαινοτυπικά φυσιολογικό<sup>2</sup>. Στο δικό μας περιστατικό, έγινε αμνιοπαρακέντηση στις 19 εβδομάδες κύησης η οποία δεν αποκάλυψε χρωμοσωμικές ή άλλες ανωμαλίες του εμβρύου.

3. Μονήρης κύηση με φυσιολογικό έμβρυο και μωσαϊσμό πλακούντα.

Η βιβλιογραφία αναφέρει μόνο μια τέτοια περιπτώ-

ση μέχρι στιγμής<sup>3</sup>, στην οποία το έμβρυο ήταν φαινοτυπικά και καρυοτυπικά φυσιολογικό αλλά ο πλακούντας παρουσίαζε περιοχές με υδρωπική εκφύλιση των λαχνών. Η γενετική ανάλυση της βιβλιογραφικά μοναδικής αυτής περίπτωσης με την τεχνική *microsatellite typing*<sup>3</sup> αποκάλυψε και μωσαϊκισμό στον πλακούντα. Το δικό μας περιστατικό ενδεχομένως να αποτελεί το δεύτερο παρόμοιο περιστατικό στη βιβλιογραφία με τη διαφορά πως δεν κατέστη τελικά δυνατή η γενετική ανάλυση του υλικού του πλακούντα που εστάλη στο εργαστήριο Γενετικής.

#### 4. Μονήρης κύηση με φυσιολογικό έμβρυο και μεσεγγυματική δυσπλασία πλακούντα χωρίς μωσαϊκισμό.

Ο αναφερόμενος στη βιβλιογραφία επιπολασμός της μεσεγγυματικής δυσπλασίας του πλακούντα είναι περίπου 1 περίπτωση ανά 4.000-5.000 κύσεις<sup>4</sup>. Πρόκειται για κύηση με φαινοτυπικά και χρωμοσωμικά φυσιολογικό έμβρυο και πλακούντα που φέρει υδρωπικές αλλοιώσεις. Μέχρι στιγμής υπάρχουν περίπου 70 αναφορές τέτοιων περιστατικών<sup>5,6,7,8</sup>. Η έκβαση των κύσεων αυτών επιπλέκεται με τον πρόωρο τοκετό στο 75% των περιπτώσεων, ενδομήτριο καθυστέρηση ανάπτυξης στο 20% και ενδομήτριο θάνατο στο 30%<sup>10</sup>. Υπερηχογραφικά ο πλακούντας εμφανίζει πορώδη-κυστική υφή<sup>10</sup> και στους βιοχημικούς δείκτες 2ου τριμήνου η άλφα-εμβρυϊκή σφαιρίνη στον ορό της μητέρας (MS-AFP) είναι αυξημένη σε όλες τις περιπτώσεις<sup>5,10</sup>. Στο δικό μας περιστατικό υπήρχε αυξημένη τιμή MS-AFP και ο πλακούντας εμφάνιζε κυστική-πορώδη υφή στο υπερηχογράφημα. Η διάγνωση της μεσεγγυματικής δυσπλασίας του πλακούντα τίθεται ιστολογικά με την εύρεση λαχνών με υδρωπική εικόνα χωρίς τροφοβλαστική υπερπλασία<sup>5,9</sup>. Στο δικό μας περιστατικό η ιστολογική εξέταση του πλακούντα έδειξε την παρουσία μερικών λαχνών με υδατιδώδη εκφύλιση χωρίς τροφοβλαστική υπερπλασία.

#### 5. Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann με μεσεγγυματική δυσπλασία πλακούντα.

Πρόκειται για σπάνιο γενετικό σύνδρομο που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα. Εμφανίζεται με συχνότητα 0,72/10.000 γεννήσεις και χαρακτηρίζεται από εξώμφαλο, μακρογλωσσία και γιγαντισμό<sup>10,11,12</sup>. Στο σύνδρομο αυτό υπάρχει αυξημένη συχνότητα μεσεγγυματικής δυσπλασίας του πλακούντα όπου στο 20% των περιπτώσεων υπάρχει υπεροχή των θήλεων εμβρύων (80%). Στο δικό μας περιστατικό το έμβρυο ήταν θήλυ αλλά χρωμοσωμικά και ανατομικά υγιές. Από τους παραπάνω μηχανισμούς, το δικό μας πε-

ριστατικό θα μπορούσε να εξηγηθεί είτε με την ύπαρξη μωσαϊκισμού στον πλακούντα είτε με την ύπαρξη μεσεγγυματικής δυσπλασίας πλακούντα. Για την πρώτη περίπτωση, υπάρχει μόνο ένα περιστατικό στη βιβλιογραφία μέχρι στιγμής. Το περιστατικό μας δεν μπορεί να καταχωρηθεί ως το δεύτερο καταγεγραμμένο περιστατικό μωσαϊκισμού του πλακούντα λόγω αδυναμίας του εργαστηρίου για γενετική τεκμηρίωση. Για τη δεύτερη περίπτωση της μεσεγγυματικής δυσπλασίας πλακούντα, υπάρχουν 70 περιπτώσεις τέτοιων περιστατικών στη βιβλιογραφία. Η ιστολογική εξέταση του πλακούντα στο περιστατικό μας είναι συμβατή με τη διάγνωση της μεσεγγυματικής δυσπλασίας του πλακούντα. Όλες οι άλλες πιθανότητες που αναφέρθηκαν παραπάνω θα πρέπει να αποκλειστούν λόγω επιβεβαιωμένης μονήρους κύησης με χρωμοσωμικά και ανατομικά υγιές έμβρυο (αμνιοπαρακέντηση και υπερηχογράφημα β-επιπέδου).

Στο δικό μας περιστατικό η υπόνοια της μερικής μύλης κύησης τέθηκε μετά τον τοκετό λόγω της χαρακτηριστικής μορφολογίας του πλακούντα και η οποία επιβεβαιώθηκε με την ιστολογική εξέταση.

Αν και σπάνιο γεγονός, ακόμα και με χρωμοσωμικά και ανατομικά υγιές έμβρυο θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το μεμονωμένο υπερηχογραφικό εύρημα της πορώδους-κυστικής εμφάνισης του πλακούντα δεδομένου πως μπορεί να υποκρύπτεται μεσεγγυματική δυσπλασία ή μωσαϊκισμός. Η εξέλιξη μιας τέτοιας κύησης σύμφωνα με την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας περιλαμβάνει την αυξημένη συχνότητα αποβολής, ενδομήτριου θανάτου και πρόωρου τοκετού πριν τις 32 εβδομάδες κύησης.

## Partial Molar Pregnancy With A Chromosomically Healthy Embryo: The Presentation Of An Extremely Rare Case

Papoutsis D.<sup>1</sup>, Goumalatsos N.<sup>1</sup>, Koumbis C.<sup>1</sup>, Belitsos P.<sup>1</sup>, Papaspyrou I.<sup>2</sup>, Zirganos N.<sup>2</sup>, Daskalakis G.<sup>1</sup>, Pantoniou N.<sup>1</sup>, Mesogitis S.<sup>1</sup>, Antsaklis A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1st Department of Obstetrics and Gynecology, University of Athens, Alexandra Hospital.

<sup>2</sup>Pathology Department, Alexandra Hospital.

Correspondence: Dimitris Papoutsis  
27 Kidonion Str., Sepolia, Athens, 10443  
Tel. + 30 210 5135604, +30 6936106761  
E-mail: DimitrPapoutsis@in.gr

### Summary

The co-existence of a karyotypically and phenotypically healthy embryo with molar changes of the placenta is extremely rare. Two main mechanisms have been proposed to date: placental mosaicism (only one case reported) and mesenchymal dysplasia of the placenta (70 reported cases to date). We present the case of a partial molar pregnancy with a chromosomically and phenotypically healthy embryo which resulted in fetal demise at 30 weeks of gestation. Prenatal amniocentesis and 2nd trimester ultrasound revealed no chromosomal or anatomic abnormalities respectively. Upon the induction of labour, a phenotypically normal dead female embryo was delivered as well as a placenta with the appearance of normal villi and villi with molar changes. Subsequent histological examination confirmed the molar change of the placenta.

*Key words:* Partial molar pregnancy, placental mesenchymal dysplasia, placental mosaicism

### Βιβλιογραφία

1. Sebire NJ, Foskett M, Paradinas FJ, et al: Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet* 359;2165, 2002.
2. Daniel A, Wu Z, Bennetts B, et al: Karyotype, phenotype and parental origin in 19 cases of triploidy. *Prenat Diagn* 21; 1034, 2001.

3. Makrydimas G, Sebire NJ, Thornton SE, et al: Complete hydatidiform mole and normal live birth: a novel case of confined placental mosaicism: case report. *Hum Reprod* 17; 2459, 2002.
4. Chen CP, Chern SR, Wang TY, et al: Pregnancy with concomitant chorangioma and placental vascular malformation with mesenchymal hyperplasia. *Hum Reprod* 12: 2553, 1997.
5. Jauniaux E, Nicolaidis KH, Hustin J: Perinatal features associated with placental mesenchymal dysplasia. *Placenta* 18: 701, 1997.
6. Uemura N, Kubayashi F, Korita D, et al: Diffuse cystic change of a term placenta with a normal newborn. *J Obstet Gynaecol Res* 23: 433, 1997.
7. Chan YF, Sampson A: Placental mesenchymal dysplasia: a report of four cases with differentiation from partial hydatidiform mole. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 43: 475, 2003.
8. Matsui H, Titsuka Y, Yamazawa K, et al: Placental mesenchymal dysplasia initially diagnosed as partial mole. *Pathol Intern* 53: 810, 2003.
9. Paradinas FJ, Sebire NJ, Fisher RA, et al: Pseudo-partial moles placental stem vessel hydrops and the association with Beckwith-Wiedemann syndrome and complete moles. *Histopathology* 39: 447, 2001.
10. Cohen MC, Roper EC, Sebire NJ, et al: Placental mesenchymal dysplasia associated with fetal aneuploidy. *Pren Diagn* 25:187, 2005.
11. Kaiser-Rogers KA, McFadden DE, Livasy CA, et al: Androgenetic/biparental mosaicism causes placental mesenchymal dysplasia. *J Med Genet.* 2006;43:187-192.
12. Williams DH, Gauthier DW, Maizels M: Prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Pren Diagn* 25:879, 2002.