

# Mola hidatiforme recurrente asociada a mutación del gen NLRP7. A propósito de un caso

*Drs. José Colón\*, Antonella De Ponte\*\*, Ramón Serrano\*\*, Ayari Aponte\*\*\**

*Servicio de Patología del 1er Trimestre. Maternidad "Concepción Palacios", Caracas*

## RESUMEN

*Presentamos el caso de una paciente de 35 años de edad, VII gestas, VI molas I aborto, portadora de la mutación en la proteína NLRP7, evaluada en el servicio de patología del primer trimestre del embarazo de la Maternidad "Concepción Palacios" entre los años 1998- 2010. Ambos padres tenían cariotipos normales y se detectó un antecedente familiar de embarazo molar. Este caso forma parte de un raro subconjunto de molas cuyo origen es biparental, generalmente recurrente y a menudo familiar y se asocia a imposibilidad de obtener un embarazo exitoso.*

*Palabras clave: Enfermedad trofoblástica gestacional. Mola recurrente. Mola hidatiforme. Embarazo molar. Mola hidatiforme recurrente.*

## SUMMARY

*We report the case of a 35 years old patient, with 7 pregnancies, 6 molas, 1 abortion, carrier of a mutation in the protein NLRP7, evaluated in the pathology service of the Maternidad "Concepcion Palacios" between 1998-2010. Both parents had normal karyotypes and a family history of molar pregnancy was detected. This case is part of a rare subset of molas with biparental origin, usually recurrent and often family and associated with failure to obtain a successful pregnancy.*

*Keywords: Gestational trophoblastic disease. Recurrent mola. Hydatidiform mola. Molar pregnancy. Recurrent hydatidiform mola.*

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) conforma un grupo heterogéneo de desórdenes del trofoblasto, con una incidencia de 1 en 500 hasta 1 en 1 500 embarazos en el mundo; en Arabia para el año 2011 se reportó 1 por cada 452 embarazos, en Asia la incidencia es mayor, alcanzando 1 por cada 80 embarazos y en Estados Unidos y México se observa mola hidatidiforme en 1 de cada 1000 embarazos y 2,4 por cada 1000 embarazos, respectivamente (1-4).

La frecuencia de las formas benignas de ETG es variable en las distintas zonas geográficas del mundo. En Europa y Estados Unidos 1 de cada 1 000 a 2 000 embarazos presenta esta complicación; en el otro extremo se ubican los países de oriente en los que la frecuencia es mayor, especialmente en Asia, donde

la incidencia es de 1 por cada 500 embarazos. En México, América Central y Sudamérica, se observa una alta incidencia, 25 por cada 5 000 gestaciones, Brasil es el país con mayor número de casos, con una prevalencia de 1: 514 nacidos vivos, mientras que Paraguay tiene la menor incidencia de la región, 1 por cada 5 000 embarazos (5-8).

En Venezuela, hay una prevalencia variable entre 1: 626 a 1: 1 147 embarazos, a pesar de que el embarazo molar recurrente (ETGR) es un evento muy raro, ocurre entre 1 % a 2 % de los casos; está claro que las mujeres que tuvieron un embarazo molar previo tienen un riesgo mayor de recurrencia que la población general. En Reino Unido, en las mujeres que tuvieron dos embarazos molares, el riesgo de un tercero aumenta de 1 a 6,5 veces. El riesgo disminuye si hay un embarazo normal siguiendo a la mola hidatidiforme (9-12).

La mola hidatidiforme se caracteriza por una hiperplasia atípica del trofoblasto y vellosidades

\* Profesor agregado UCV. Jefe de la cátedra de obstetricia EJMV.

\*\* Programa de Especialización de Obstetricia y Ginecología MCP

\*\*\* Jefa (E) del Servicio de Patología del 1er Trimestre.

hidrópicas, ocurre más frecuentemente en las edades extremas de la vida, en mujeres mayores de 40 años de edad la prevalencia es 10 veces mayor, comparado con solamente 1,3 veces en las adolescentes. Algunos factores de riesgo incluyen dieta, embarazo y contracepción (9,13).

La predisposición familiar es considerada, excepcionalmente rara, con solamente 21 familias reportadas en la literatura médica, en estos casos la mola hidatidiforme es diploide, pero biparental, en lugar de androgénica en su origen, impresiona tener una condición autosómica recesiva, causando la recurrencia del embarazo molar y la imposibilidad de obtener un embarazo normal exitoso. Estudios genéticos sugieren mutaciones en los genes NLRP7 maternos, responsable por causar abortos espontáneos, óbitos y retardo de crecimiento intrauterino (9).

Se presenta el caso de una paciente de 35 años de edad, VII gestas, VI molas, I aborto, portadora de la mutación en la proteína NLRP7, evaluada en el Servicio de patología del primer trimestre del embarazo de la "Maternidad Concepción Palacios" entre los años 1998- 2010.

## CASO CLÍNICO

Se trata de paciente natural y procedente de Caracas, quien acudió a la emergencia de la "Maternidad Concepción Palacios" a los 19 años de edad, por presentar sangrado genital tipo mancha. En ese momento era I gesta. Fue ingresada en el mes febrero del año 1998 con el diagnóstico de aborto incompleto, se le realizó legrado uterino con buena evolución. Egresó sin estudio histopatológico ni seguimiento posterior. Luego de 5 meses, el 29 de junio del mismo año, es ingresada por hallazgo ecográfico sugestivo de ETG, su fecha de última menstruación (FUM) era 12/04/98, correspondiente a un embarazo de 11 semanas + 1 día por FUM, la  $\beta$ -hCG estaba en 683 953 mUI/mL. Se realizó legrado por aspiración (AMEU), se obtuvo 400 mL de material hemático de aspecto vesicular que se envió al servicio de anatomía patológica. La biopsia reportó mola hidatidiforme completa. Se realizó el seguimiento pos vaciamiento, según el protocolo del servicio, hasta obtener resultados negativos de  $\beta$ -hCG. Egresó con anticoncepción combinada oral (ACO).

Posteriormente, el 11 de julio de 2000, a la edad de 21 años, ingresó por presentar hallazgo ecográfico sugestivo de ETG, FUM 10 de mayo de 2000, para un embarazo de 8 semanas + 6 día por FUM y  $\beta$ -hCG en 238 852 mUI/mL. Se le realizó AMEU a los 10

días de hospitalización, obteniéndose 500 mL de restos vesículo-membranosos. El resultado de la histopatología reportó mola hidatidiforme completa. Egresó el 11/08/00, los controles por consulta externa reportaron normalidad y se inició ACO.

Un año después, a los 22 años de edad, ingresó por presentar nuevamente hallazgos ecográficos sugestivos de ETG (08/08/2001), FUM el 17 de junio de 2001 que se corresponde con un embarazo de 7 semanas + 3 días, la  $\beta$ -hCG estaba en 212 301 mUI/mL. Se realizó AMEU, se obtuvo 150 mL de restos ovulares y el estudio anatomopatológico reportó mola completa. Una vez más se indicó anticoncepción combinada al egreso, la cual cumplió solo por 4 meses, en vista que la paciente tenía deseos de embarazo. El año siguiente (04/04/2002) volvió a ingresar con signos ecográficos compatibles con ETG, a la edad de 23 años, presentaba un embarazo molar de 11 semanas + 5 días por FUM (12/02/2002) con una  $\beta$ -hCG de 70 699 mUI/mL. De nuevo se realizó AMEU, y el diagnóstico histopatológico fue de mola hidatidiforme completa. Se realizó seguimiento con controles seriados de  $\beta$ -hCG. Se indicó soporte psiquiátrico. Para ese momento fue diagnosticada como portadora de trastorno de adaptación con ánimo deprimido. Recibió psicoterapia de apoyo y orientación. Se le indicó anticoncepción combinada.

En el año 2005, a los 26 años de edad, tres años después de su último ingreso, se realiza ecosonograma el cual reportó hallazgo compatible con enfermedad trofoblástica gestacional con valores de  $\beta$ -hCG 339 274 mUI/mL. El 20/01/05 se realizó nueva AMEU, obteniéndose 150 mL de material vesicular, correspondiente a mola completa. Se indicó controles ambulatorios semanales, durante los cuales se observó valores de  $\beta$ -hCG de 4 423 mUI/ml, 870 mUI/mL, 1 182 mUI/mL, 4 566 mUI/mL, 4 982 mUI/mL. Se realizó ultrasonido transvaginal que reportó útero y ovarios normales, estudios de extensión sin hallazgos patológicos y se decidió iniciar quimioterapia ambulatoria. Recibió tres ciclos de methotrexate, 50 mg vía intramuscular interdiario, con días alternos de leucovorina cálcica de 15 mg vía oral dos veces al día. Se realizó control de  $\beta$ -hCG posterior a la quimioterapia, el 21/03/2005, que reportó 763 mUI/mL, consecutivamente el día 28/03/05 563 mUI/mL y el 05/04/05 607 mUI/mL. Posteriormente los controles seriados de  $\beta$ -hCG fueron negativos.

La paciente cumplió el tratamiento anticonceptivo combinado por 2 años; a los 31 años con FUM 14/02/2010, ingresó el 8/06/2010 con los diagnósticos de ETGR de 16 semanas + 2 días, complicada con

trastorno hipertensivo del embarazo. Presentaba cifras tensionales elevadas sin disfunciones en química sanguínea ni urinaria y la  $\beta$ -hCG era 852 627 mUI/mL. Se indicó tratamiento antihipertensivo y vaciamiento uterino por AMEU. En esta ocasión se obtuvo 1 800 mL de material vesicular, y el estudio histopatológico confirmó el diagnóstico de mola completa. Se decidió indicar quimioprofilaxis con methotrexate, 50 mg intramuscular, con días alternos de leucovorina cálcica, 15 mg vía oral dos veces al día. Los valores de control seriado de  $\beta$ -hCG fueron para el día 12/07/2010 199 mUI/mL, para el día 15/07/2010 79,5 mUI/mL y el día 22/07/2010 34,3 mUI/mL. Egresó con control por el servicio, manteniendo valores  $\beta$ -hCG séricos negativos.

Reingresó a la institución el día 16/10/2015 para la realización de histerectomía abdominal total con conservación de anexos, la cual se practicó sin ninguna complicación.

En el transcurso de su evolución se realizaron los siguientes estudios: cariotipo de la pareja el 25/02/2002, que reporta un cariotipo masculino aparentemente normal 46 XY, y un cariotipo femenino normal 46 XX. El estudio del árbol genealógico informó que la pareja no presenta nexos consanguíneos, y existe la posibilidad de endogamia remota por gen común de ancestros en progenitores maternos. Se evidenció antecedente de embarazo molar en la familia materna (prima). En el año 2010 se realizaron estudios de genética que reportaron mutación autosómica recesiva del gen NLRP7 ubicación 19913, sugiriendo alta tasa de malignidad futura y recurrencia, por lo que se plantea la histerectomía selectiva u ovodonación.

## DISCUSIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional conforma un grupo de desórdenes que se originan del trofoblasto, con un amplio rango fenotípico, caracterizada por hiperproliferación del mismo y vellosidades hidrópicas. La sintomatología primaria suele ser sangrado genital acompañado de aumento de los niveles séricos de  $\beta$ -hCG y características típicas al ultrasonido del 1er trimestre de embarazo. Se puede clasificar tanto por histopatología como por cariotipo en: mola hidatidiforme completa (MHC) y (MHP) parcial. La MHC típicamente no se acompaña de feto vivo y la androgenética es diploide con ambos genotipos derivados del padre. La MHP es más focal y está asociada usualmente con el desarrollo de un feto, son triploides diándricos con dos cromosomas

heredados del padre y un conjunto haploide de cromosomas maternos (14-16).

Las molas hidatidiformes completas se pueden subdividir en homocigotas, heterocigotas y biparentales. Las homocigotas son las más frecuentes, 80 % de los casos, derivan de una duplicación de un único complemento de cromosoma paterno, todas son femeninas, no se ha conseguido nunca un 46XY. Las heterocigotas androgénicas, pueden ser tanto femeninas como masculinas, son de dos contribuciones paternas diferentes. Un tercero y extremadamente raro subconjunto de mola hidatidiforme, es biparental, generalmente recurrente y a menudo familiar, que tiene contribución al genoma molar tanto de la madre como del padre. En este caso, la madre es incapaz de establecer un patrón de impresión normal en sus ovocitos, lo que resulta en una sobre-representación del genoma paterno, que es causa de embarazo molar recurrente y generalmente se asocia a la imposibilidad de lograr un embarazo normal (17-19).

En el estudio de la mola familiar, se ha detectado un defecto en el cromosoma 10q13.4, llamado unión de nucleótidos, repeticiones ricas de leucina, dominio de pirina 7 (NLRP7) responsable de esta condición. NLRP7 es una proteína miembro de la familia NLRP, que está involucrada en la inflamación y apoptosis durante la respuesta celular a la infección. Al inicio del embarazo, se produce un estado inflamatorio, especialmente durante la implantación. La mutación en NLRP7 se ha reportado en 88 % y 66 % de las pacientes con mola familiar y molas únicas respectivamente. Además, raras variantes no sinónimas, que están presentes en la población general, se han encontrado en pacientes con pérdida gestacional recurrente. Se ha identificado un segundo gen de efecto materno, el KHDC3L, las mutaciones en este gen se informaron originalmente en un caso familiar y en dos de 14 casos analizados fueron negativos para NLRP7 (20-23).

Se debe realizar la distinción entre el origen androgenético o biparental porque aunque es muy infrecuente que mujeres con embarazos molares recurrentes sean de origen androgénico, la literatura sugiere que es improbable que las mujeres con embarazo molar recurrente de origen biparental logren un embarazo normal y deberían considerar la donación de óvulos para lograr el embarazo. Se debe tomar en cuenta el aspecto cultural y religioso de la paciente y ser crítico en el momento de aconsejar una conducta porque, a pesar de la teoría, no se ha reportado ningún embarazo normal exitoso en pacientes con molas recurrentes de origen genético biparental, posterior a

la donación de óvulos. La distinción sobre el origen no se puede realizar de forma clínica, porque ambas entidades se presentan con las mismas características, de allí que es indispensable que se realice el análisis citogenético. La historia familiar es uno de los aspectos que no se puede escapar del estudio, se debe determinar realmente si es la primera o la segunda mola, si algún familiar directo presenta la misma situación, y la posibilidad de que un miembro de la familia que aún no ha alcanzado desarrollo pueda poseer el gen (24-25).

### REFERENCIAS

1. Valverde D. Enfermedad trofoblástica: clasificación histopatológica y características inmunohistoquímicas con los marcadores p53,  $\beta$ -hCG, PLAP y vimentina. *Patología Rev Latinoam*. 2009;47(2):96-102.
2. Bracken M. Incidence and etiology of hydatidiform mole: An epidemiological review. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94:1123-1135.
3. Cortés-Charry R. Presentation and Management of Molar Pregnancy and Gestational Trophoblastic Neoplasia in Latin America. En: Hancock BW, Seckl MJ, Berkowitz RS Editores. *Gestational trophoblastic disease*. Third edition. Connecticut, Inc. 2009.p.407-409.
4. Agüero O, Kizer S. Mola Hidatidiforme en la Maternidad Concepción Palacios. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1973;33:37-51.
5. Briceño R. Algunos aspectos de la enfermedad trofoblástica en Venezuela. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1984;49:1-84.
6. Paiva S, Zapata L, Santerini R, Pérez C. Mola Hidatidiforme: criterios diagnósticos más resaltantes. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1989;49:13-17.
7. Pernia P. Mola hidatidiforme en el Hospital de San Cristóbal. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1961;21:243-262.
8. Al-Ghamdi A. Recurrent hydatidiform mole: A case report of six consecutive molar pregnancies complicated by choriocarcinoma, and review of the literature. *J Family Community Med*. 2011;18:159-161.
9. May T, Goldstein D, Berkowitz R. Current chemotherapeutic management of patients with gestational trophoblastic neoplasia. . 2011: 806256.
10. Estrada H, Buentello B, Zenteno JC, Fiszman R, Aguinaga M. The p.L750V mutation in the NLRP7 gene is frequent in Mexican patients with recurrent molar pregnancies and is not associated with recurrent pregnancy loss. . 2013;33(3):205-208.
11. Sebire N, Fisher R, Foskett M, Rees H, Seckl M, Newlands ES. Risk of recurrent hydatidiform mole and subsequent pregnancy outcome following complete or partial hydatidiform molar pregnancy. . 2003;110(1):22-26.
12. Sasaki S, Sasaki Y, Iino K. Recurrent gestational trophoblastic disease in a case of suspected quiescent gestational trophoblastic disease: a case report. . 2010;55(7-8):317-320.
13. Mahadevan S, Wen S, Balasa A, Fruhman G, Mateus J, Wagner A, et al. No evidence for mutations in NLRP7 and KHDC3L in women with androgenetic hydatidiform moles. *Prenat Diagn*. 2013;33(13):1242-1247.
14. Tica A, Tica O, Georgescu C, Mixich F, Tica V, Berceanu S, et al. Recurrent partial hydatidiform mole, with a first twin pregnancy, after treatment with clomiphene citrate. . 2009;25(8):514-519.
15. Kerkmeijer L, Wielsma S, Massuger L, Sweep F, Thomas C. Recurrent gestational trophoblastic disease after hCG normalization following hydatidiform mole in The Netherlands. . 2007;106(1):142-146.
16. Van der Smagt J, Scheenjes E, Kremer J, Hennekam F, Fisher R. Heterogeneity in the origin of recurrent complete hydatidiform moles: not all women with multiple molar pregnancies have biparental moles. . 2006;113(6):725-728.
17. Koc S, Ozdegirmenci O, Tulunay G, Ozgul N, Kose MF, Bulbul D. Recurrent partial hydatidiform mole: a report of a patient with three consecutive molar pregnancies. . 2006;16(2):940-943.
18. Al-Hussaini T, Abd el-Aal D, Van den Veyver I. Recurrent pregnancy loss due to familial and non-familial habitual molar pregnancy. . 2003;83(2):179-186.
19. Landolsi H, Rittore C, Philibert L, Missaoui N, Hmissa S, Touitou I, et al. Screening for NLRP7 mutations in familial and sporadic recurrent hydatidiform moles: report of 2 Tunisian families. *Int J Gynecol Pathol*. 2011;30(4):348-353.
20. Wang C, Dixon P, Decordova S, Hodges M, Sebire N, Ozalp S, et al. Identification of 13 novel NLRP7 mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. . 2009;46(8):569-575.
21. Zhao W, Muhetaer A, Luo T, Zhou W, Qi C, Chen X, et al. Absence of KHDC3L mutations in Chinese patients with recurrent and sporadic hydatidiform moles. . 2013;206(9-10):327-329.
22. Ulker V, Gurkan H, Tozkir H, Karaman V, Ozgur H, Numanoglu C, et al. Novel NLRP7 mutations in familial recurrent hydatidiform mole: are NLRP7 mutations a risk for recurrent reproductive wastage? 2013;170(1):188-192.
23. Williams D, Hodgetts V, Gupta J. Recurrent hydatidiform moles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2010;150(1):3-7.
24. Fisher R, Hodges M, Newlands E. Familial recurrent hydatidiform mole: a review. . 2004;49(8):595-601.
25. Vargas R, Barroilhet LM, Esselen K, Diver E, Bernstein M, Goldstein DP, et al. Subsequent pregnancy outcomes after complete and partial molar pregnancy, recurrent molar pregnancy, and gestational trophoblastic neoplasia: an update from the New England Trophoblastic Disease Center. . 2014;59(5-6):188-194.