



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTRADO E INVESTIACION

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

SECRETARIA DE SALUD

**“UN CASO DE ENFERMEDAD TROFOBLASTICA GESTACIONAL
RECURRENTE FAMILIAR Y REVISIÓN DE LA LITERATURA”**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA

**SUBESPECIALIDAD DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN
HUMANA**

P R E S E N T A

DRA. OLIVIA MARIN ROMERO

ASESOR: DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARIN



MÉXICO, D.F. AGOSTO 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
SECRETARIA DE SALUD

DR. ALEJANDRO TREVIÑO BECERRA

Director de la División de Enseñanza e Investigación
Del Hospital Juárez de México.

DR. LUIS DELGADO REYES

Jefe de la División de Enseñanza del Hospital Juárez de México.

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARIN

Jefe Del Servicio de Biología de la Reproducción Humana.
Profesor Titular del curso de Postgrado de Biología de la Reproducción
Del Hospital Juárez de México.
Asesor de Tesis.

PRESENTA

DRA. OLIVIA MARIN ROMERO

AGRADECIMIENTOS:

A DIOS.

Por ser mi guía y alentador en los momentos difíciles.
Gracias por mostrarme el camino correcto.

A MIS PADRES

Mis amados padres, gracias por preocuparse por mí, me han proporcionado una educación adecuada. Todo el amor y apoyo que me han dado es invaluable. Siempre me servirán de ejemplo para mi vida profesional y personal.

A MIS HERMANOS

Por su gran apoyo y comprensión.

A MI ESPOSO Y MI QUERIDO HIJO KEVIN

Quienes son el motivo más grande de mi superación y felicidad. Por su invaluable apoyo y comprensión por el tiempo en que no estuve con ellos.

A MIS MAESTROS Y PROFESORES DEL CURSO DE BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO.

DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARIN
DR. AQUILES AYALA RUIZ

Sus enseñanzas y consejos han sido determinantes en mi superación académica.
Les estaré siempre agradecida.

A TODOS

Quienes contribuyeron en mi formación profesional, y constante superación académica.

G R A C I A S .

INDICE	Página
1.- RESUMEN	6
2.- SUMMARY.....	8
3.- INTRODUCCIÓN.....	10
4.- CASO CLINICO.....	12
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
6.- OBJETIVOS	13
7.- METODOLOGÍA.....	13
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	13
7.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO.....	13
7.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	13
7.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	14
7.3 UBICACIÓN DEL ESPACIO TEMPORAL.....	14

7.4 DESCRIPCIÓN DEL TRABAJO:.....	14
7.5 VARIABLES.....	14
7.6 ANALISIS ESTADÍSTICO.....	14
8.- RESULTADOS.....	15
9.- DISCUSIÓN.....	17
10.- CONCLUSIONES.....	20
11.- REFERENCIAS.....	21
12.- ANEXOS.....	23
13.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	28

1.- RESUMEN

Título: Un caso de enfermedad trofoblástica gestacional recurrente familiar.

Objetivo: Describir un caso de enfermedad trofoblástica gestacional recurrente familiar.

Diseño: Estudio Prospectivo, transversal, clínico, no experimental.

Material: Se analizaron pacientes miembros de una familia con enfermedad trofoblástica gestacional recurrente (ETGR), elaboración del árbol genealógico, estudio citogenético, (cariotipo), y estudio de complejo mayor de histocompatibilidad para investigar consanguinidad familiar en todos los casos en que fue posible.

Resultados: Se incluyeron 5 mujeres de una familia con ETGR, se observó afectación en el 83% de las pacientes mujeres, con edad del período reproductivo de 15 a 37 años, 4 presentaron mola hidatidiforme completa, y 2 mujeres presentaron tanto mola hidatiforme completa como parcial. La edad gestacional de atención fue de las 8-11 semanas. 1 paciente tuvo un embarazo de 27 semanas de gestación y desarrollò Preeclampsia severa. En el 86% de los casos se corroboró el diagnóstico histopatológicamente, el cariotipo fue normal, y no se demostró consanguinidad familiar.

Conclusiones: Se ha sugerido que la ETGR tiene un carácter autosómico recesivo, genéticamente se ha encontrado una alteración en el cromosoma 19q13.3-13.4, es más frecuente en pacientes portadores de grupo sanguíneo materno A y paterno O, positivos, como en aquéllas mujeres que consumen una dieta baja en carotenos y grasas animales, estos son algunos de los factores de riesgo descritos para el desarrollo de la enfermedad, y en el caso de la recurrencia

familiar se describió consanguinidad familiar, sin embargo ninguno de estos factores se documentó en el caso presentado, por lo que se concluye que para demostrar la causa de esta enfermedad se requieren estudios de mayor complejidad, como son Hibridación fluorescente in situ (FISH) y el análisis citogenético en metafase para el estudio de la poliploidía del DNA por citometría de flujo y Reacción en Cadena de la Polimerasa, (PCR) ⁽²⁾.

Palabras Clave: Enfermedad Trofoblástica Gestacional Recurrente Familiar.

3. - SUMMARY

Title: A case of recurrent familiar gestacional trophoblastic disease

Objective: To describe a case of recurrent familiar gestacional trophoblastic disease .

Design: Prospective, cross-sectional, clinical, non-experimental study

Material: We analyzed members of a family with recurrent familiar gestacional trophoblastic disease (RFGTD), genealogical tree elaboration, citogenetic study, (karyotipe), and greater hystocompatibility complex study to investigate familiar consanguinity in all possible cases.

Results: RFGTD affectation was observed in 5 (83%) of the patient women, with reproductive age (range 15 - 37 years), 4 presented with complete hydatidiform mole, and 2 women presented complete hydatidiform mole as partial. The gestacional age of attention was 8-11 weeks. 1 patient had a 27 week partial molar pregnancy and developed severe Preeclampsia. In 86% of cases diagnosis was corroborated by hystopatologic report. Karyotipe was normal, and familiar consanguinity was not demonstrated.

Conclusions: It has been suggested RFGTD has a recessive autosomic character, genetically has been an alteration in the 19q13.3-13.4 chromosome, is more frequent in patients carrying maternal blood type A (positive) and paternal O (positive) and women who consume a low carotene diet and animal fat. These are some of the described risk factors for disease development. In one case of familiar recurrence, familiar consanguinity was described, nevertheless none of these factors were documented in the displayed case. We conclude for disease demonstration, that greater complexity study, fluorescent In situ Hibridation (FISH)

and cytogenetic analysis in metaphase for DNA ploidy study by flow cytometry and Polymerase Chain Reaction, (PCR) (2) are required.

Key words: recurrent familial gestational trophoblastic disease.

3.- INTRODUCCIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional se define como un proceso neoplásico que deriva del corion fetal durante el embarazo⁽¹⁾. Comprende un espectro de enfermedades que incluyen a la mola hidatiforme, mola invasiva persistente, coriocarcinoma gestacional, y tumor trofoblástico del sitio placentario, de los cuales la mola hidatidiforme es la forma más común⁽²⁾. Es un grupo de alteraciones que se caracterizan por degeneración neoplásica del trofoblasto. Su incidencia varía entre 0.5 y 2.5 por 1000 embarazos⁽³⁾. Existen algunos factores de riesgo como la edad materna, historia previa de embarazo molar, historia de abortos previos, grupo sanguíneo A, etnicidad (raza oriental), nivel socioeconómico bajo, ingesta dietética disminuida de carotenos y grasas animales⁽³⁾.

La mola completa es de origen paterno totalmente, es diploide y la parcial es triploide con componente mixto de predominio paterno⁽⁴⁾. La sintomatología clásica de esta enfermedad tiene mayor expresión en la variedad completa, el crecimiento uterino no suele correlacionar con la edad gestacional, siendo el tamaño uterino mayor a lo esperado en el 25-50%, quistes tecaluteínicos en el 25 al 35%, desarrollo de preeclampsia en el 10-20% de los casos, hiperemesis en el 10% de los casos, tirotoxicosis en el 20%, metástasis en el 10-20%, y 25-33% coriocarcinoma, siendo menos frecuentes en la variedad parcial⁽⁴⁾. La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) recurrente es un fenómeno raro reportado sólo en el 0.6-2.6% de los embarazos subsecuentes⁽⁵⁾, cuya repercusión clínica significativa incluye un pobre pronóstico reproductivo y riesgo potencial de malignidad. Estudios recientes de biología molecular evidencia sugieren que las molas recurrentes familiares son diploides, biparentales.

Genéticamente se ha mapeado la alteración en el cromosoma 19q13.3-13.4 en un caso de ETG familiar. Moglabey y cols. (1999) han reportado que la ETG recurrente tiene un rasgo autosómico recesivo. Se ha reportado con más frecuencia en embarazos logrados por técnicas de Fertilización in vitro.⁽⁶⁾ Seoud y cols. (1995) observaron una mayor incidencia de mola recurrente familiar en casos de consanguinidad sugiriendo un defecto de histocompatibilidad (HLA).⁽⁷⁾

5.- CASO CLINICO

Individuo femenino de 34 años de edad, quien ingresó al servicio de Biología de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México, el 27 de junio del 2005, por pérdida recurrente de la gestación.

Refirió dentro de sus antecedentes gineco-obstétricos de importancia: G: 10, A: 9, C:I, (9 abortos, 3 de ellos incompletos y 6 molares completos del primer trimestre, una histerotomía a las 21 semanas de gestación por embarazo molar parcial y desarrollo de preeclampsia severa, con hemorragia obstétrica que requirió transfusión sanguínea. Llevó seguimiento por 1 año después de los eventos de embarazos molares, con determinaciones negativas de gonadotropina coriónica humana (hCG), (al mes) y Tele de Tórax normal. El último evento obstétrico fue un embarazo molar de 5 semanas, en Febrero del 2005, con seguimiento con determinaciones de hCG hasta la fecha de su ingreso negativas y tele de tórax normal. Tiene 5 hermanas, una de ellas tuvo 4 gestaciones normales y 4 hermanas que presentaron gestaciones molares completas, sólo una de éstas tuvo una gestación normal. En el árbol genealógico se encontró la afección clínica en el 83% de las mujeres en la tercera generación. Negó consanguinidad familiar, Grupo sanguíneo O Rh positivo (ambos). Acude al servicio por deseo de un embarazo a término con producto sano. Esposo de 37 años de ocupación vidriero, sin antecedente de paternidad normal comprobada, con alcoholismo de larga evolución.

A la exploración física de la paciente no se encontró nada anormal. Se le realizó cariotipo a la pareja y a varios miembros de la familia resultando normales, así como estudio del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) sin encontrar defecto alguno. (Ver tabla 7).

5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cuáles son las causas que se han relacionado con la Enfermedad Trofoblástica Gestacional Recurrente Familiar? .

6. OBJETIVOS

- ❖ Describir un caso de enfermedad trofoblástica gestacional recurrente familiar.

Objetivo secundario

1. Elaborar el Arbol genealógico del caso presentado
2. Realizar el cariotipo de los integrantes de la familia.
3. Realizar el estudio del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA).

7.- METODOLOGIA

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio prospectivo, transversal, clínico, original, descriptivo, no experimental.

7.2 DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN OBJETIVO

a. CARACTERÍSTICAS GENERALES

7.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Miembros de la familia afectada con Enfermedad Trofoblástica gestacional. (El caso Propósito y 4 hermanas).
- Con diagnóstico histopatológico confirmado de enfermedad trofoblástica gestacional.

7.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes miembros de la familia en las que no se haya confirmado el diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional recurrente.

7.3 UBICACIÓN DEL ESPACIO TEMPORAL

Consulta externa de Biología de la Reproducción Humana y Laboratorio 4 de Histocompatibilidad del Hospital Juárez de México. En el período de Junio a Diciembre del 2005.

7.4 DESCRIPCION DEL ESTUDIO:

Se realizó la recopilación de los datos a través de la realización de historia clínica a las mujeres de una familia, afectadas con enfermedad trofoblástica gestacional recurrente así como realización de árbol genealógico, cariotipo y de estudio para investigación de consanguinidad familiar.

Una vez recopilada la información, se procedió a llenar una base de datos electrónica en el paquete Excel y SPSS para su análisis estadístico.

7.5 VARIABLES

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:

Cualitativas ordinales: Edad reproductiva, número de gestaciones, abortos, Cualitativas nominales: atención, estudio histopatológico, seguimiento, tipo sanguíneo y HLA.

7.6 ANALISIS ESTADÍSTICO

Realización de tablas de análisis con frecuencias simples y relativas en porcentaje las variables del caso presentado.

8.- RESULTADOS

Se incluyeron todos los miembros de una familia en la cual se encontró afección con la enfermedad trofoblástica gestacional en 5 mujeres de un total de 6.

La enfermedad se demostró en el 83% de los casos, la edad reproductiva de las pacientes fue de los 15 a los 37 años, el número de embarazos fue de 4-10 gestaciones con un promedio de 7, la edad gestacional de presentación osciló de 5 a 27 semanas, predominando en el 88% de los casos en el primer trimestre, sólo una mujer presentó 3 molas parciales, con desarrollo de Preeclampsia severa (2.7%).

En 28 de las 36 gestaciones que tuvieron el total de las pacientes con ETG, se realizó legrado uterino instrumental (LUI) para vaciamiento del tejido molar, (79%), y en 7 (19%), se realizó Aspiración manual endouterina (AMEU) complementaria con LUI, en 1 (2.7%), se realizó cesárea por mola parcial. 31 de 36 gestaciones del total de las pacientes con ETG tuvieron diagnóstico anatomopatológico confirmatorio (86%) .

En 26 de 31 gestaciones (83.7%) se realizó seguimiento durante un año con negativización de hCG al mes en el 91.8% de los casos, en 5.5% a los 2 meses y en 2.7% persistencia por más de 6 meses de hCG y requirió tratamiento médico con metotrexate y seguimiento actual de 8 años sin evidencia de actividad trofoblástica maligna.

3 de las 5 pacientes tienen grupo sanguíneo O Factor Rh positivo (60%), 2 de las 5 (40%), A positivo. Las parejas de las pacientes O Rh positivo también tienen grupo sanguíneo O Rh positivo, 1 pareja de las de A positivo, tiene grupo sanguíneo B +, y de la otra no se documentó.

El estudio de cariotipo se realizó en todas las parejas incluyendo a los padres de las pacientes afectadas sin documentarse alguna alteración.

El estudio de Histocompatibilidad se realizó sólo en 8 miembros de la familia incluyendo las 3 de las pacientes afectadas, ambos padres y 3 de las parejas de las pacientes afectadas. En ningún caso se documentó consanguinidad familiar. Predominando A2 en 75%, B12 en el 100%, DQ1 en 75%.

9. DISCUSIÓN

La enfermedad trofoblástica gestacional (ETG) es una manifestación de una fertilización anormal que lleva a un proceso proliferativo y potencialmente a una neoplasia invasiva. ⁽¹⁾ . Siendo la mola hidatidiforme la variedad más común de presentación de la ETG, en el 80% de los casos, como se observó en la familia afectada, hubo una mayor frecuencia de esta variedad. ⁽²⁾ Su incidencia varía entre 0.5 y 2.5 por 1000 embarazos. ⁽³⁾ Aunque esta incidencia varía en diferentes partes del mundo, en el lejano Este y el Trópico se ha reportado 1 de cada 120 gestaciones, 1:85 en indonesia (Asia tiene una conocida incidencia 10 veces mayor que en Europa y Norteamérica), 1:200-600 en México, 1:1200 en EUA. ⁽⁴⁾ Ocurre más frecuentemente en ambientes con nivel socio-económico bajo, raza oriental, embarazo molar previo, antes de los 20 y después de los 40 años (en las mujeres mayores se ha observado un incremento del riesgo de 300 a 400 veces mayor comparado con el riesgo en mujeres de 20 a 29 años), Mazzanti y colaboradores observaron un incremento del riesgo de molas completas cuando incrementa la edad paterna pero no se observó en la incidencia de molas parciales, embarazo gemelar, tipo sanguíneo materno A y paterno O, historia reproductiva molar previa, incrementa el riesgo 10 veces de una segunda mola. ⁽⁵⁾ Se ha observado un incremento en la incidencia de embarazo molar cuando se disminuye el consumo de carotenos y grasas animales. La mola invasora se presenta en 1:15,000, y el coriocarcinoma 1 en 40,000. El tumor trofoblástico del sitio placentario es muy raro. ^(4,5) Se ha demostrado por estudios de biología molecular que el origen de las molas recurrentes familiares son diploides, biparentales. Se ha encontrado una alteración genética mapeada en el cromosoma 19q13.3-13.4 en un caso de ETG familiar. Moglabey y cols. (1999) han reportado que en la ETG recurrente tiene un rasgo autosómico recesivo. ⁽⁶⁾ Se ha reportado con más frecuencia en embarazos logrados por técnicas de Fertilización in vitro lo cual puede ser

por una predisposición de fertilización anormal que conduce a una triploidía ⁽⁷⁾ Seoud y cols. (1995) observaron una mayor incidencia de mola recurrente familiar en casos de consanguinidad y sugirieron que se trate de un defecto de histocompatibilidad HLA. ⁽⁸⁾ Los embarazos molares parecen ser más inmunogénicos en comparación con los normales, se ha visto una mayor incidencia de formación de anticuerpos en ausencia de transfusión sanguínea, hasta en un 40% comparada con el 20% después de una gestación normal. Se ha establecido en contenido del antígeno HLA paterno en los complejos inmunológicos circulantes por lo que la madre con mola completa está sensibilizada a los antígenos paternos HLA A,B,C, los cuales han sido detectados en el estroma de las vellosidades coriónicas de la mola, pero no en el trofoblasto vellosos. Berkowitz y colaboradores sugirieron que la madre huésped puede ser sensibilizada por los antígenos paternos HLA, cuando el trofoblasto vellosos es alterado, y las células del estroma vellosos HLA positivas son liberadas a la circulación materna. ⁽⁸⁾

Los Antígenos HLA más frecuentes en la familia estudiada fueron A2, B12, DQ1 y DR4, siendo los de Clase I los más frecuentemente reportados en la población mexicana. El Antígeno A2 es universal y se presenta en la mayoría de la población mundial. ⁽⁹⁾

Como ya se ha mencionado los factores de riesgo conocidos para la presentación de la ETG, la relevancia clínica es la identificación oportuna de la misma sobre todo en los casos cuando se presentan las variedades con mayor morbi-mortalidad, y el riesgo de ETG post-molar que se ha reportado de 3 hasta 25% para ambas variedades tanto parcial como completa. Aunque es conocido que la mola completa tiene un riesgo mayor de secuela de malignidad que la parcial de aproximadamente 20% vs. 5% respectivamente. Es este caso clínico se observó una mayor frecuencia de embarazos molares completos, el riesgo de malignidad, fue más bajo al reportado según la literatura. ^(10,11)

El análisis citogenético en metafase permite estudiar la ploidía del ADN por citometría de flujo y el origen genético por análisis de los polimorfismos cromosómicos y enzimáticos y

la longitud de los fragmentos de restricción en molas y tejidos de los progenitores con PCR. La citometría de flujo detecta variaciones de ploidía entre el 4 y 10%, variaciones más débiles son detectadas por este método. Otro recurso diagnóstico es mediante la utilización de la hibridación fluorescente in situ (FISH).

La realización de éstas técnicas de biología molecular nos pudiera haber ayudado a determinar la referida alteración genética que se ha descrito en otros casos de la enfermedad trofoblástica gestacional con esta distinción de carácter familiar, sin embargo no se tienen al alcance de los recursos hospitalarios disponibles de nuestra unidad.

En cuanto al aspecto reproductivo en los casos de pacientes con ETG se ha sugerido la posibilidad de utilizar técnicas de reproducción asistida como la inyección intracitoplasmática del espermatozoide (ICSI) con diagnóstico pre-implantación. ⁽¹²⁾

10.- CONCLUSIONES:

La enfermedad trofoblástica gestacional familiar recurrente es una entidad muy rara, algunos autores han sugerido que tiene un carácter autosómico recesivo. En el caso presentado se mostró de manera autosómico dominante. En el resultado del estudio de cariotipo no se documentó la alteración en el cromosoma 19q13.3-13.4 y en el estudio de histocompatibilidad del HLA familiar no se encontró defecto del mismo. El grupo sanguíneo que predominó fue O Rh positivo. (En la pareja se documentó grupo sanguíneo O+). Por otro lado la recurrencia de la enfermedad ha tenido un comportamiento benigno, ya que hasta el momento no se ha documentado un comportamiento maligno, cabe mencionar que el futuro reproductivo de la paciente es desfavorable, y es un gran riesgo latente el intento de una nueva gestación por lo que en este caso lo recomendable es la remoción uterina y continuar seguimiento clínico, ya que aisladamente se han documentado casos de pacientes con mola hidatidiforme que desarrollaron la variedad maligna de la enfermedad trofoblástica gestacional en forma tardía. Aunque se han reportado variaciones en la incidencia de la enfermedad trofoblástica gestacional dependiendo de la población estudiada, siendo más baja en los países más desarrollados el riesgo de recurrencia se incrementa considerablemente de acuerdo a los antecedentes de molas previas. Reubin y cols (2004) han sugerido que en estas pacientes se puede considerar como opción para la reproducción la utilización de ICSI (Inyección intracitoplasmática del esperma), con diagnóstico pre-implantación.

11.- REFERENCIAS:

- (1) Petignat P, Billieux M, Blouin J, Dohun S, Vassilakos: Is genetic análisis useful in th routine management of hidatidiform mole? Human Reprod Vol 18 (2); 243-249 2003.
- (2) Hodges M, Rees H, Seccki M, Newlands E, Fisher R. Genetic refinement and physical mapping of a biparental complete hydatidiform mole locus on chromosome 19q13.4. J Med Genet 2003; 40; e95.
- (3) Hurteau J: Gestatiotal trophoblastic Disease: Management of Hydatidiform Mole. Clin Obstet Gynecol Vol 46 (3), 557-569: 2003.
- (4) Fukunaga M, Katabuchi H, Nagasaka T, Mikami Y, Minamiguchi S, Lage J. Interobserver and Intraobserver Variability in the Diagnosis of Hydatidiform Mole. Am J Surg Pathol 2005; 29: 942-947.
- (5) Preeti A, Bagga R, Jain V, Kalra J, Gopalan S. Familial recurrent molart pregnancy: a case report. Act Obstet Gynecol Scand 2004; 83:218-219.
- (6) Moglabey Y, Kircheisen R, Seound M, Mogharbel N, Veyver I, Slim R, Genetic mapping of a maternal locus responsible por familial hidatidiform moles. Human Mol Genet 1999; 8:667-71.
- (7) Seound M, Khalil A, Frangieh A, Zahed, Azar G, Recurrent molar pregnancies in a family with estensive intermarriage: report of a family and review of the literature. Obstet Gynecol 1995;86:692-5.
- (8) Berkowitz R, Im S, Bernstein M, Golstein D. Gestational trophoblastic disease – subsequent pregnancy outcome, including repeat pregnancy. J. Reprod Med 1998;43:81-6.
- (9) Arellano J. Isibas A, HLA antigens to amoebic abscess of the liver in Mexican Mestizos. Parasite Inmunology 1987; 9: 757-760.

- (10) Gestational Trophoblastic tumors. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott- Raven Publishers, 5th ed., 1997, 211-214.
- (11) Romero G, Barón S, Avecilla A, Ponce A, Embarazo molar no sospechado en abortos del primer trimestre. Ginec Obstet Mex 2003; 71:55-9.
- (12) Reubin O, Lewin A, Vernerr ;M, Safran A, Schenker JC, Abeliovich D. Intracytoplasmatic sperm injection combined with preimplantation genetic diagnosis for prevention of recurrent gestational trofoblastic disease. Hum Reprod 1997; 12: 805-8.

12.- ANEXOS:

Tabla 1.- Historia gestacional del caso propósito.

SUSANA GUTIERREZ RODRÍGUEZ O positivo

Esposo: O positivo 621046

GI a los 15 ^a	Aborto incompleto 8 SDG	LUI	Sin EHP	
GII a los 17 ^a	HMR 9 SDG	LUI	Sin EHP	
GIII a los 18 ^a	Aborto incompleto 8 SDG	LUI	Sin EHP	
GIV a los 19 ^a	Emb 22 SDG Mola parcial	LUI Parto pretermino	Sin EHP	1 año con hCG
GV a los 20 ^a	Emb molar 11 SDG	LUI	Sin EHP	1 año con hCG
GVI a los 24 ^a	Emb 21 sem molar parcial.	LUI	Sin EHP	1 año
GVII a los 26 ^a	Emb molar 1º. Trimestre	LUI	Con EHP	1 año seguimiento
GVIII a los 29 ^a	Emb 27 molar parcial + EHE	Cesarea	Sin EHP	1 seguimiento
GIX a los 33 ^a	Emb 5-6 sem molar	LUI	Sin EHP	1 seguimiento
GX a los 34 ^a	Emb 5 sem molar	LUI	Con EHP	Con seguimiento negativización a los 2 meses de hCG y tele de tórax.

Tabla 2.- Historia gestacional de las hermanas afectadas del caso propósito (1).

GUTIERREZ RODRÍGUEZ MARIA ESTHER A positivo 63 56 96

ESPOSO B positivo

GI a los 22 ^a	Molar completo 18sdg	LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año con hCG, negativa al mes y Tele de tórax normal
GII	Molar de 13 semanas	LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año
GIII	Molar completo de 27 sdg +EHE	AMEU + LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año
GIV	Embarazo de término	Parto		Falleció al mes de edad (Bronconeumonía)
GV	Embarazo molar completo de 18 SDG	LUI	Con EHP	1 año
GVI	Molar completo 13 SDG	LUI	Con EHP	1 año
GVII	Molar completo 13sdg	LUI	Con EHP	1 año
GVII	Molar completo 13 sdg	LUI	Con EHP	1 año
GIX en 1994 a los 37 ^a	Molar parcial de 24 sdg + EHE	AMEU + LUI	Con EHP	1 año negativización a los 3 meses de hCG

Tabla 3. Historia gestacional de las hermanas afectadas del caso propósito (2).

GUTIERREZ RODRÍGUEZ MARIA GUADALUPE O positivo 636019

Esposo: O positivo

GI a los 19 ^a	Embarazo de término	Parto eutócico		
GII a los 22 ^a	Embarazo molar completo (1 ^o trimestre)	AMEU + LUI	Con EHP	Seguimiento 1 año.
GIII a los 25 ^a	Embarazo molar completo (1 ^o trimestre)	AMEU + LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año
GIV a los 28 ^a	Embarazo molar completo (1 ^o trimestre)	AMEU + LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año
GV a los 30 ^a	Embarazo molar Completo (1 ^o trimestre)	AMEU + LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año
GVI a los 32 ^a	Embarazo molar completo (1 ^o trimestre)	AMEU + LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año
GVII a los 35 ^a	Embarazo molar completo (1 ^o trimestre)	AMEU + LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año

Tabla 4.- Historia gestacional de las hermanas afectadas del caso propósito (3).

GUTIERREZ RODRÍGUEZ MARIA DEL ROSARIO O positivo 636014

Esposo: O positivo

GI a los 22 ^a	Embarazo molar completo (1 ^o trimestre)	LUI	Con EHP	Seguimiento por un año
GII a los 23 ^a	Aborto incompleto (1 ^o trimestre)	LUI	Sin EHP	
GIII a los 24 ^a	Embarazo molar completo (1 ^o trimestre)	LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año
GIV a los 36 ^a	Embarazo molar completo (1 ^o trimestre)	LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año.

Tabla 5.- Historia gestacional de las hermanas afectadas del caso propósito (4).

GUTIERREZ RODRÍGUEZ MONICA: A positivo 36años

Esposo: ¿

GI a 16a	Embarazo molar completo (1º trimestre)	LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año
GII	Embarazo molar completo (1º trimestre)	LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año
GIII	Embarazo molar completo (1º Trimestre)	LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año
GIV	Embarazo molar completo (1º Trimestre)	LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año
GV	Embarazo molar completo (1º Trimestre)	LUI	Con EHP	Seguimiento por 1 año
GVI	Embarazo molar completo (1º Trimestre)	LUI	Con EHP	Seguimiento por 4 años por Persistencia de hCG elevada , recibió QT, actualmente en control anual.

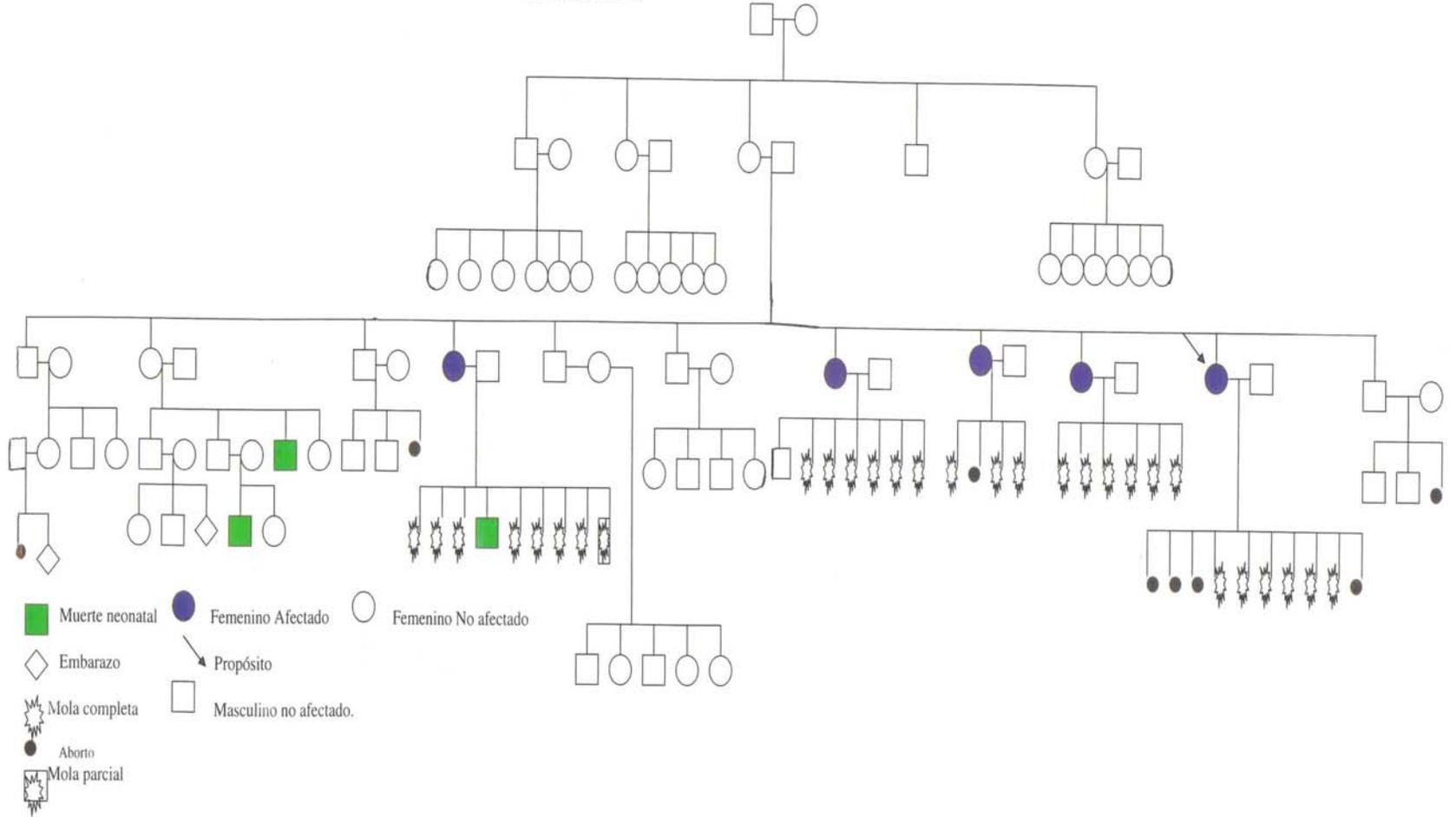
Tabla 6.- Historia gestacional de las hermanas afectadas del caso propósito (5).

GUTIERREZ RODRÍGUEZ BEATRIZ A positivo 635697

Esposo: O positivo

GI a los 20ª	Embarazo de término 9 meses	Parto eutócico		
GII a los 23ª	Embarazo de término 9 meses	Parto eutócico falleció a los 9 d Ictericia Neonatal		
GIII a los 24ª	Embarazo de término 9 meses	Parto eutócico		
GIV a los 31ª	Embarazo de término 9 meses	Parto eutócico		

Fig. 1. Arbol genealógico de una familia con enfermedad trofoblástica gestacional recurrente familiar.



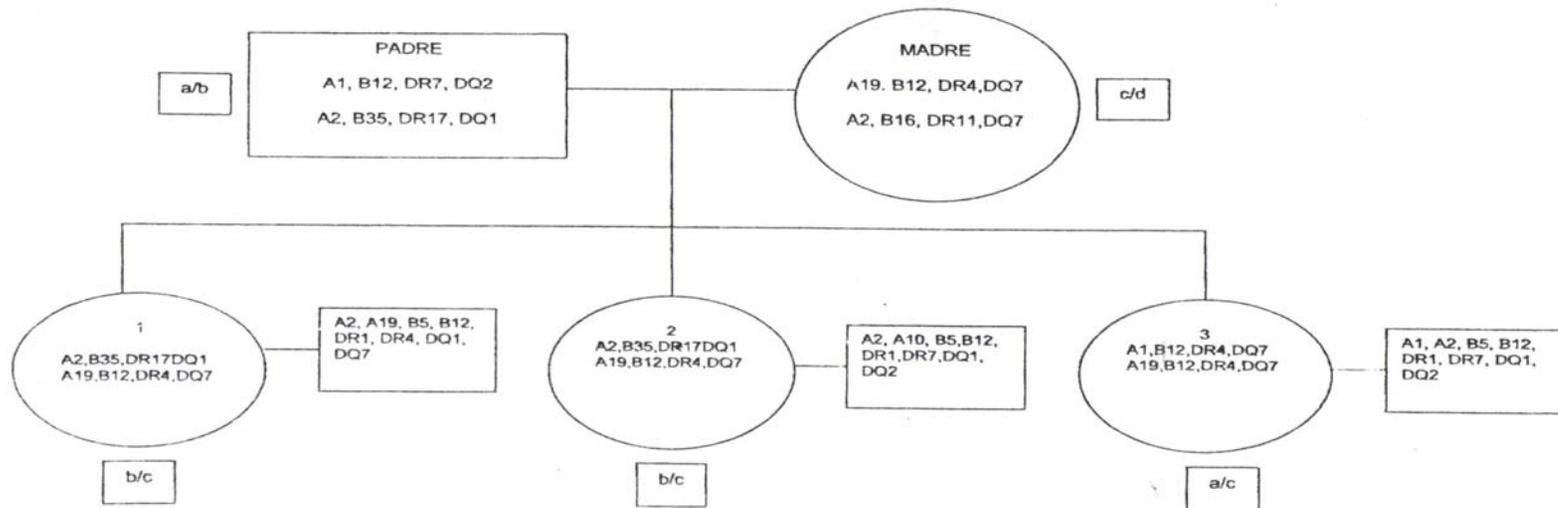


Tabla 7.- Esquema que muestra los resultados del Estudio del Antígeno Mayor de Histocompatibilidad realizado en 8 miembros de la familia con ETGR.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

	Jun – Jul 2006	Ago - Sept 06	Oct- Nov 2006	Dic 2006.
Captura de Datos				
Elaboración de Árbol Genealógico.				
Realización de Cariotipo				
Realización de HLA				
Análisis de los resultados				
Elaboración del Informe final.				