



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**MOLA HIDATIFORME RECURRENTE:
REPORTE DE CASO DE CUATRO EMBARAZOS MOLARES CONSECUTIVOS**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:
DRA. JAZMIN JASSO ARENAS

ASESOR:
DRA. ATZIRI RAMIREZ NEGRIN
MÉDICA ADSCRITA A LA DIVISIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

CIUDAD DE MÉXICO, 29 FEBRERO DEL 2020



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.

HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”

AUTORIZACIONES

Dr. Héctor Manuel Prado Calleros
Director de Enseñanza e Investigación

Dr. José Pablo Maravilla Campillo
Subdirector de Investigación Biomédica

Profesor Titular del Curso de Especialidad de Ginecología y Obstetricia
Dr. Jorge Román Audifred Salomón

Asesor de Tesis
Dra. Atziri Ramírez Negrín
Médico adscrito de Ginecología y Obstetricia

Este trabajo de tesis con número de registro: **11-64-2019** presentado por la ESPECIALIDAD DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA y se presenta en forma con visto bueno por el tutor principal de la tesis Dra. Atziri Ramírez Negrín con fecha **24 junio 2019** para su impresión final.

Dr. José Pablo Maravilla Campillo

Subdirector de Investigación Biomédica

Dra. Jazmín Jasso Arenas

Residente de cuarto año Ginecología y Obstetricia

“MOLA HIDATIFORME RECURRENTE: REPORTE DE CASO DE CUATRO EMBARAZOS MOLARES CONSECUTIVOS.”

Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la División de Ginecología y Obstetricia bajo la dirección del Dr. Jorge Román Audifred Salomón con el apoyo de la Dra. Atziri Ramírez Negrin, la Dra. Alejandra Herrera Ortíz y médicos adscritos de la División quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

COLABORADORES:

Dra. Jazmín Jasso Arenas
Investigador Principal

Dra. Atziri Ramírez Negrín
Investigador Asociado Principal

AGRADECIMIENTOS

A mi hospital, Hospital General Dr. Manuel Gea González por ser siempre una fuente interminable de aprendizaje, al servicio de Ginecología y Obstetricia, residentes, adscritos, enfermeras y personal administrativo, por siempre formar un excelente equipo de trabajo.

A las pacientes por permitirnos aprender y crecer como profesionales de salud.

Finalmente a Luz, Rogelio y Manuel por ser siempre el impulso para crecer personal y académicamente.

Índice

1. Resumen	Página 1
2. Introducción	Página 2
3. Reporte y descripción de caso	Página 3
4. Discusión	Página 4-5
5. Conclusión y recomendaciones	Página 6
6. Referencias bibliográficas	Página 7-8

Mola hidatiforme recurrente: Reporte de caso de cuatro embarazos molares consecutivos.

Resumen

La enfermedad trofoblástica gestacional, engloba un grupo de patologías, tanto benignas o malignas, caracterizadas por una proliferación anormal de tejido trofoblástico. Dentro del grupo de patologías benignas, se incluye la mola hidatiforme (MH), caracterizada como un embarazo anormal con degeneración hidrópica de las vellosidades coriales y proliferación trofoblástica, con presencia embrionaria anormal o ausente.

Histopatológicamente, la MH se diferencia en Mola Hidatiforme Parcial (MHP) o Mola Hidatiforme Completa (MHC). En México, la frecuencia de embarazos molares es de 2.4 por cada 1,000 embarazos. El término Mola Recurrente (MR), se reserva para las mujeres que presenten dos o más embarazos molares consecutivos. La frecuencia de embarazos molares recurrentes, aún no se establece con exactitud en nuestro medio. En la población general un tercer embarazo molar es raro, sin embargo el riesgo de recurrencia, es de 0.6 % después del primer embarazo molar, y de 2.6% después del segundo embarazo molar.

En pacientes con MR, se ha establecido la relación de esta entidad con la presencia de mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en los genes NLRP7, con mayor frecuencia, y en menor frecuencia con los genes KHDC3 y PADI6. La importancia de diagnosticar este tipo de alteraciones genéticas, recaen en la imposibilidad que tendrán este grupo de pacientes de lograr un embarazo a término de manera efectiva y el riesgo de malignizar con cada nuevo embarazo molar.

Palabras clave: mola recurrente; enfermedad trofoblástica gestacional; mola hidatiforme; neoplasia trofoblástica gestacional; embarazo molar.

Introducción.

La enfermedad trofoblástica gestacional, engloba un grupo de entidades clínicas divididas en benignas y malignas. Dentro de las entidades malignas encontramos: coriocarcinoma, neoplasia trofoblástica gestacional, mola invasora y tumor del sitio placentario.⁽¹⁾

Por otra parte, las entidades benignas, engloban la mola hidatiforme (MH), que acorde a sus características histopatológicas se subdivide en Mola Hidatiforme Parcial (MHP) y Mola Hidatiforme Completa (MHC).

La enfermedad trofoblástica gestacional, se caracteriza por una proliferación anormal de tejido trofoblástico, con degeneración hidrópica de las vellosidades coriales, que puede o no tener presencia embrionaria.⁽¹⁻²⁾

El 80% de los casos de enfermedad trofoblástica gestacional son benignos e involucionan espontáneamente; de 15 a 20% son persistentes y de 2 a 3% se transforman en coriocarcinoma.⁽³⁾

Esta enfermedad tiene una incidencia en Europa y en Norteamérica del 1 a 3 por 1,000 embarazos, observándose de forma más frecuente en países del Medio Oriente, América Latina, y África. En México, la frecuencia de embarazos molares es de 2.4 por cada 1,000 embarazos.^(1,3,4)

En 1980, Ambani et al reporta el primer caso de enfermedad trofoblástica gestacional recurrente familiar, y se establece el término de Mola Recurrente (MR), para las mujeres que presentan al menos dos MH consecutivas.⁽⁵⁾

Actualmente la frecuencia de embarazos molares recurrentes, no se ha establecido con exactitud en nuestro medio.

La MR se clasifica entonces como: Pacientes con MH completa androgenéticas o MH parcial triploides. y pacientes con molas diploides de origen biparental.

En la población general el riesgo de recurrencia posterior a un primer embarazo molar es de 0.6%, y aumenta con cada embarazo molar. Después del segundo embarazo molar es del 2.6%, sin embargo la presencia de un tercer embarazo molar es raro.⁽²⁾ En pacientes con MR, se ha establecido la relación de esta entidad con la presencia de mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en los genes NLRP7, con mayor frecuencia, y en menor frecuencia con los genes KHDC3 y PADI6. Por lo tanto, ante un posible caso de MR; el asesoramiento genético, debe incluir no sólo la realización de un cariotipo, sino, se debe además realizar un análisis molecular por secuenciación de los genes principalmente afectados.

La importancia de diagnosticar este tipo de alteraciones genéticas, recae en el futuro reproductivo de las pacientes, y en la imposibilidad que tendrán de lograr un embarazo a término de manera efectiva y el riesgo de malignizar con cada nuevo embarazo molar.^(2,6)

El objetivo de este reporte de caso, recae en la trascendencia de la presencia de MR en una paciente joven, con deseos de fertilidad, y alto riesgo de malignizar.

Reporte o descripción del caso.

Femenino de 26 años de edad, mexicana, ama de casa, habitante de la Ciudad de México, que se presenta al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital General Dr. Manuel Gea González, en marzo 2018 refiriendo sangrado transvaginal de 14 días de evolución, y embarazo de 10.1 semanas de gestación por fecha de última menstruación.

Aparentemente sana. Dentro de los antecedentes ginecobstétricos resalta ser la cuarta gesta, con antecedentes confirmados por histopatología de: 3 embarazos molares previos; en 2008, 2010 y 2013, requiriendo en 2008, quimioterapia adyuvante con dactinomicina y metotrexate por 3 ciclos. Ambos embarazos molares tanto 2008 como 2013, tratados en el Hospital General Dr. Manuel Gea González, con reporte histopatológico de mola incompleta.

A la exploración ginecológica, se muestra un útero de aproximadamente 15 centímetros por encima de la sínfisis de pubis, y escaso sangrado transvaginal. Se decide realizar ultrasonido transvaginal encontrando: útero de 14.2x9.5x11.6 centímetros, cavidad endometrial heterogénea, con áreas ecogénicas con focos ovalados hipoeoicos, datos ecográficos compatibles con mola hidatiforme. Cuantificación sérica de hormona gonadotrofina coriónica humana hCG: >272,600 miu/mL. Se hospitaliza en servicio de Ginecología y Obstetricia, donde se realiza aspiración manual endouterina, obteniendo abundante material con presencia de vesículas, que se envía a servicio de Anatomía Patológica. Se egresa con seguimiento semanal de hCG.

Durante la segunda semana, presenta un aumento de 6172 a 9460 miu/mL, respecto a la primer toma, por lo que se decide referencia a tercer nivel (Instituto Nacional de Cancerología) para continuar seguimiento por alto riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional, recibiendo hasta enero 2019 un total de 11 ciclos de etopósido, actualmente en seguimiento.

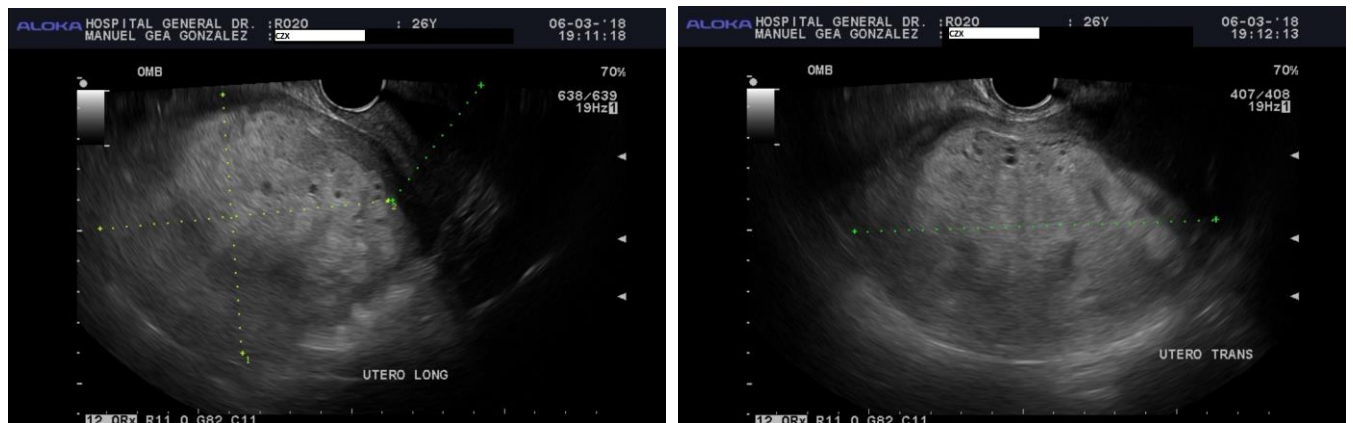


Fig 1-2 Las imágenes ultrasonográficas muestran, útero de 14.2x9.5x11.6 centímetros, cavidad endometrial heterogénea, con áreas ecogénicas con focos ovalados hipoecóicos

Discusión: Uno de los principales factores de riesgo para la enfermedad trofoblástica gestacional son los extremos de la vida. Se ha descrito que la mola hidatiforme completa es más común en mujeres menores de 20 años o mayores de 40, y que la edad materna mayor de 35 años incrementa el riesgo 7.5 veces más para la manifestación de la enfermedad.

Sin embargo, en un estudio realizado por Hernández et al, se encontró que en todos los casos reportados de mola hidatiforme, de 2012 a 2015, en un hospital general de la Ciudad de México, la mayoría de las pacientes eran jóvenes (13 a 20 años), con una mediana de 23 años; incluso la incidencia de mola hidatiforme reportada supera a la comunicada para México de 5 en 1000 nacimientos.⁽³⁾

Tomando en cuenta, que en México, nos encontramos ante una población de embarazos adolescentes creciente; acorde a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del 2012, el 23 % de los adolescentes entre 12 y 19 años han iniciado vida sexual activa (VSA), y que el 51.9 % de estas adolescentes, presenta su primer embarazo entre los 12 a 19 años, se aumenta el riesgo de presentar un primer embarazo molar antes de los 20 años de edad.⁽⁷⁾

Sin un diagnóstico y seguimiento adecuado, conlleva el riesgo de que estemos frente a más casos de MR, que no han sido diagnosticados, lo que se establece la necesidad de estandarizar mejores normas de seguimiento a estas pacientes, con el fin de disminuir el riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional.

La existencia de más de dos embarazos molares en una misma paciente, aumenta el riesgo de presentar un tercer embarazo molar hasta en un 23%⁽⁸⁾ así mismo el riesgo aumenta para que este nuevo embarazo sea una mola hidatiforme completa.

La necesidad de un estudio histopatológico definitivo de cada embarazo molar que se presente en una paciente, radica no solo en la importancia de establecer el riesgo de desarrollar una neoplasia trofoblástica gestacional; 15% con antecedente de una MHC, y 1% con antecedente de MHP, sino también para predecir el riesgo de un nuevo embarazo molar, ya que en pacientes con antecedente de MHC, el riesgo de un nuevo embarazo molar es de 0.91%, mientras que con el antecedente de una MHP, es del 0.28%.⁽⁸⁾

Un estudio publicado por Fisher et al, demostró que, en toda aquella paciente que presente más de dos embarazos molares, debe no solo establecerse el diagnóstico de MR, sino que también debe ser descartado el diagnóstico de mola hidatiforme recurrente familiar (FRHM); ya que, de confirmarse el diagnóstico, se debe orientar a la paciente de que sufre una condición autosómica recesiva, que la imposibilitará a lograr un embarazo de término, y la somete a un riesgo elevado de pérdida gestacional recurrente, y embarazos molares recurrentes, principalmente molas hidatiformes completas.⁽⁹⁾

El estudio genético para descartar una FRHM, debe incluir mutaciones en los genes NLRP7 y KHDC3L, que corresponden al 75 y 5% respectivamente de los casos de FRHM. (8)

Recientemente se ha encontrado un tercer gen involucrado en pacientes con diagnóstico de mola recurrente. Mutaciones en el gen PADI6, así como las mutaciones previamente comentadas, en los genes NLRP7 y KHDC3L son responsables no solo de la incapacidad de las mujeres portadoras para lograr un embarazo a término, sino también de pérdidas gestacionales recurrentes.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

Actualmente en nuestro medio, resulta poco factible realizar este tipo de estudios genéticos, por el nivel socioeconómico de las pacientes, y los elevados costos que esto representa. Dejando entonces a las pacientes, sin la posibilidad de confirmar la anomalía genética, y con el riesgo de malignizar con cada intento de embarazo.⁽²⁾

Acorde a las guías de práctica clínica vigentes en nuestro medio, el seguimiento semanal con hCG posterior a la evacuación quirúrgica de un embarazo molar, orienta a detectar de manera temprana el riesgo de una neoplasia trofoblástica gestacional. En casos como el aquí reportado, al encontrar un aumento significativo en la hCG, debe realizarse un ultrasonido transvaginal para descartar un nuevo embarazo, delimitar tamaño uterino e identificar riesgo de una neoplasia trofoblástica gestacional, demostrándose ésta, como una invasión de tejido altamente vascularizado hacia miometrio, e incluso parametrio, vagina y otros órganos pélvicos^(11,12)

Esta bien establecido que el aumento significativo de hCG durante la vigilancia post evacuación quirúrgica, o la presencia de una meseta en las cifras de la misma, aumenta el riesgo de requerir quimioterapia en un 0.5-1% de los casos de MHP.⁽¹³⁾

Actualmente no se cuenta con cifras exactas acerca de la prevalencia de MR en población mexicana, sin embargo existe una creciente tendencia a creer que se encuentran subdiagnosticadas.

Uno de los retos a los que nos enfrentamos en este caso, fue la imposibilidad de recabar toda la información del embarazo molar que no se trató en nuestra institución.

En países como Reino Unido, desde 1973, los casos de enfermedades trofoblásticas gestacionales, se deben registrar en una base datos (Trophoblastic Disease Surveillance Centre) disponible para el personal de salud a nivel nacional, con la finalidad de tener acceso al seguimiento, posterior a la evacuación quirúrgica de las pacientes, y así establecer el riesgo de neoplasia trofoblástica gestacional y por ende la necesidad de tratamiento coadyuvante con quimioterapia⁽⁹⁾

Conclusión y recomendaciones.

La incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional en pacientes jóvenes, cuyo primer embarazo ocurre entre los 13-20 años, conlleva en sí una problemática de salud reproductiva. Cuyos reportes de caso, deberían sistematizarse para un mejor seguimiento y con ello, evitar complicaciones oncológicas.

La creación de una base de datos como la que cuenta Reino Unido, ayudaría a reunir toda la información necesaria de las pacientes con enfermedad trofoblástica gestacional a nivel nacional, para así, independientemente de la institución donde se traten, ofrecer un mejor seguimiento, lograr un diagnóstico oportuno y detectar los casos de MR.

El reciente descubrimiento de nueva mutación en el gen PADI6, como corresponsable de casos de MR, lleva a pensar que quizás haya más mutaciones relacionadas a dicha patología.

Estudiando más a fondo las mutaciones, y dominios sanos del gen principalmente afectado en pacientes con MR; NLRP7, se ha demostrado que, a pesar de existir mutaciones en dicho gen, pero manteniendo el dominio NACHT sano, disminuye el riesgo de presentar MR, y aumenta la posibilidad de lograr un embarazo sano mediante donación de ovocitos, en pacientes con estas características genéticas.⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

El asesoramiento genético, hacia estas paciente no solo debe enfocarse en realizar cariotipo, sino también en realizar la detección de anomalías en los genes NLRP7, KHDC3 y PADI6. El acceso a esta asesoría genética, a un costo más accesible ayudaría a delimitar su futuro reproductivo, y disminuir el riesgo de malignizar con cada nuevo embarazo molar que presenten.

Referencias bibliográficas.

1. Guía de práctica clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad Trofoblástica Gestacional, México; Secretaria de Salud, 2009.
2. Galaz-Montoya, G. Razo-Aguilera, Grether-González, P. Aguinaga-Río M. Aspectos genéticos de la mola hidatidiforme. *Perinatol Reprod Hum.* 2015;29(3):113-117.
3. Hernández-Flores SE, Vega-Memije ME, Niebla-Cárdenas D, AudifredSalomón JR, Hal-Ramírez WB. Incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional en un hospital general. *Ginecol Obstet Mex.* 2016 jun;84(6):377-382.
4. Lara MF, Alvarado MA, Candelaria M, Arce SC. Enfermedad trofoblástica gestacional. Experiencia en el Instituto Nacional de Cancerología. *Ginecol Obstet Mex.* 2005;73:308-14.
5. Ambani LM, Vaidya RA, Rao CS, Daftary SD, Motashaws ND. Familial occurrence of trophoblastic disease - report of recurrent molar pregnancies in sisters in three families. *Clinical Genetics.* 1980; 18: 27-29.
6. Kalogiannidis I, Kallirhoe K, Kalinderis M, Miliaras D, Tarlatzis B, Athanasiadi A. Recurrent complete hydatidiform mole: where we are, is there a safe gestational horizon? Opinion and mini-review. *J Assist Reprod Genet.* 2018;35:967–973.
7. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, Mor. INSP.
8. Eagles, N. Sebire NJ. Short D. Savage PM, Seckl MJ, Fisher RA. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Human Reproduction.* 2015; Vol.0 No.0 pp.1–9.
9. Fisher RA, Hodges MD, Newlands ES. Familial recurrent hydatidiform mole: a review. *J Reprod Med.* 2004;49:595–601.
10. N.J. Sebire, M. Foskett, R.A. Fisher, H. Rees, M. Seckl, E. Newlands. Risk of partial and complete hydatidiform molar pregnancy in relation to maternal age. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2002 jan; Vol. 109, pp. 99– 102
11. Akram MS, Rezvani M, Reham R, Haroun A, Kennedy M, Elsayes KM, Olpin JD, Mohamed ES, Foster BR, Menias CO. Gestational Trophoblastic Disease: Clinical and Imaging Features. *Radiographics Women's Imaging.* 2017 march; Vol. 37 Number 2, pp. 681-699.
12. Ngan YS, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, Lurain JR, Massuger L. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2018; 143 (Suppl. 2): 79–85.

13. Earp KE, Hancock BW, Short D, Harvey RA, Fisher RA, Drew D, Sarwar N, Tidy JA, Winter MC, Chien P, Seckl MJ. Do we need post-pregnancy screening with human chorionic gonadotrophin after previous hydatidiform mole to identify patients with recurrent gestational trophoblastic disease?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019; 234:117-119
14. Fallahi J, Razban V, Momtahan M, Akbarzadeh-Jahromi M, Namavar-Jahromi B, Anvar Z, Fardaei M. A novel mutation in NLRP7 related to recurrent hydatidiform mole and reproductive failure. *Int J Fertil Steril.* 2019; 13(2): 135-138 doi: 10.22074/ijfs.2019.5657.
15. Qian J, Nguyen NMP, Rezaei M, Huang B, Tao Y, Zhang X, et al. Biallelic PADI6 variants linking infertility, miscarriages, and hydatidiform moles. *Eur J Hum Genet.* 2018; 26(7): 1007-101

