

# Mutación en NLRP7 relacionada con mola hidatiforme recurrente

## Mutation in NLRP7 related to recurrent hydatidiform mole.

Brayan Jesús Ortiz Villanueva,<sup>1</sup> Rodrigo Barrera Tenreiro,<sup>2</sup> Celina Matus Hernández,<sup>3</sup> Fernando Josué Interian Álvarez,<sup>1</sup> Diana Laura Mendoza Arcique<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Médico residente de Ginecología y Obstetricia.

<sup>2</sup> Biólogo de la reproducción, adjunto al servicio de Ginecología y Obstetricia.

<sup>3</sup> Bióloga de la reproducción, coordinadora del servicio de Ginecología y Obstetricia.

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Regional de Mérida, ISSSTYE, Mérida, Yucatán.

### Resumen

**ANTECEDENTES:** La incidencia de enfermedad trofoblástica gestacional varía de 0.5 a 1 caso por cada mil embarazos en Estados Unidos y Europa, y de 2.4 casos en mil embarazos en México, aunado a una recurrencia de 0.6 a 2.57%. Es poco frecuente, el origen biparental se ha relacionado con alteraciones en la metilación materna del tejido molar por mutaciones en NLRP7 y KHCD3L, con alto riesgo de mola hidatiforme recurrente y baja probabilidad de lograr un embarazo normal a término.

**CASO CLÍNICO:** Paciente de 32 años, con antecedente de cuatro embarazos: un aborto (no estudiado) y tres con enfermedad molar. Fue enviada a la consulta de tercer nivel con diagnóstico de infertilidad. Se le practicaron pruebas endocrinológicas, factor tubárico, uterino, cervical e infeccioso. Cariotipo: 46XX con reporte en parámetros normales. El factor genético se sospechó debido a los múltiples embarazos molares con reporte de mutación del gen NLRP7, positivo con doble mutación. Se le practicó un procedimiento de fecundación in vitro con ovodonación, con el que se consiguió un embarazo normal.

**CONCLUSIONES:** En pacientes con antecedente de dos o más embarazos molares se sugiere la protocolización con estudios genéticos que incluyan mutaciones de NLRP7 y KHDC3L. El tratamiento indicado es la mutación genética de NLRP7 o KHDC3L. Si se desea otro embarazo la opción es la ovodonación porque al tratarse de un gen materno alterado se genera un deterioro en la metilación genética durante la ovogénesis, con alto riesgo de recurrencia.

**PALABRAS CLAVE:** Mola hidatiforme; enfermedad trofoblástica gestacional; mutación; infertilidad; fecundación in vitro; aborto espontáneo.

### Abstract

**BACKGROUND:** The incidence of gestational trophoblastic disease varies from 0.5 to 1 case per thousand pregnancies in the United States and Europe, and 2.4 cases per thousand pregnancies in Mexico, along with a recurrence rate of 0.6 to 2.57%. It is rare, the biparental origin has been linked to alterations in maternal methylation of molar tissue by mutations in NLRP7 and KHCD3L, with high risk of recurrent hydatidiform mole and low probability of achieving a normal pregnancy at term.

**CLINICAL CASE:** 32-year-old female patient with a history of four pregnancies: one miscarriage (unexamined) and three with molar disease. She was referred to the third level consultation with a diagnosis of infertility. She underwent endocrinological, tubal, uterine, cervical and infectious factor tests. Karyotype: 46XX with report in normal parameters. The genetic factor was suspected due to multiple molar pregnancies with report of NLRP7 gene mutation, positive with double mutation. She underwent in vitro fertilization with ovodonation, which resulted in a normal pregnancy.

**CONCLUSIONS:** In patients with a history of two or more molar pregnancies, protocolization with genetic studies including NLRP7 and KHDC3L mutations is suggested. The indicated treatment is the genetic mutation of NLRP7 or KHDC3L. If another pregnancy is desired, the option is ovodonation, because the altered maternal gene causes a deterioration in genetic methylation during ovogenesis, with a high risk of recurrence.

**KEYWORDS:** Hydatidiform Mole; Gestational trophoblastic disease; Mutation; Infertility; Fertilization in vitro; Abortion spontaneous.

#### Correspondencia

Brayan Jesús Ortiz Villanueva  
bovillanueva22@gmail.com

**Recibido:** febrero 2024

**Aceptado:** julio 2024

#### Este artículo debe citarse como:

Ortiz-Villanueva BJ, Barrera-Tenreiro R, Matus-Hernández C, Interian-Álvarez FJ, Mendoza-Arcique DL. Mutación en NLRP7 relacionada con mola hidatiforme recurrente. *Casos Clínicos de GOM* 2024; 1 (11): 252-254.

<https://doi.org/10.24245/gom.v1i11.9503>  
[www.casosclnicosdegom.org.mx](http://www.casosclnicosdegom.org.mx)

# Zolnic®

ácido zoledrónico

incrementa la densidad mineral ósea<sup>1</sup>

**Regulador del metabolismo óseo y tratamiento para incremento de densidad mineral, con eficacia demostrada.<sup>2,3</sup>**

- ▶ Indicado en prevención y tratamiento complementario de osteoporosis en postmenopausia, enfermedad de Paget y cáncer de mama.<sup>1,4</sup>
- ▶ Previene fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera.<sup>2</sup>
- ▶ Ampliamente utilizado y recomendado por las guías clínicas\*, con beneficio a largo plazo.<sup>3-7</sup>

\* Guía de Práctica Clínica, México, CENETEC y Guía de Manejo de Salud Ósea en Cáncer de mama de la Sociedad Mexicana de Oncología, Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología Sobre osteoporosis.



Reg. Núm. 027M2012 SSA IV Aviso de Publicidad No. 2409072002C00061

**Referencias:** 1. Casado E., Neyro JL. Tratamiento secuencial en osteoporosis. Nuevas tendencias. Rev Osteoporos Metab Miner. 2021; 13(4): 107-116. 2. Información para Prescribir: Amplia Zolnic®. 3. Diagnóstico y Tratamiento de Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas. Evidencias y Recomendaciones Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: GPC-IMSS-673-18. 4. Gnant M., et al. Zoledronic acid combined with adjuvant endocrine therapy of tamoxifen versus anastrozole plus ovarian function suppression in premenopausal early breast cancer: final analysis of the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 12. Annals of Oncology. 2015; 26: 313-320. 5. Monteverde A., et al. Guías de manejo de salud ósea en cáncer de mama. Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) Publicación oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología. 2007; 6(2): 1-16. 7. Black D., et al. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. The new england journal of medicine. 2007; 356(18): 1809-1822.

Información Exclusiva para el Profesional de la Salud. Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@liomont.com.mx o en la página de internet: www.liomont.com.mx

## ANTECEDENTES

La mola hidatiforme es un embarazo anormal caracterizado por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales e hiperplasia trofoblástica. Su incidencia en México es de 2.4 casos por cada mil embarazos.<sup>1,2</sup> Los embarazos molares son conceptos anormales. Muchas molas hidatiformes son androgénicas diploides y casi todas son euploides.<sup>3</sup> La mola completa familiar biparental (FBCMh) es consecuencia de mutaciones en los genes NLRP7 y KHCD3L. La donación de un óvulo normal permite a las parejas afectadas por una mola completa familiar biparental tener embarazos normales, de término.<sup>4</sup>

## CASO CLÍNICO

Paciente de 32 años, grupo sanguíneo O Rh-, con antecedente de cuatro embarazos, tres de ellos molares y un aborto; alergia a la penicilina. El primer embarazo (noviembre 2008) fue molar, tratado con aspiración manual endouterina y legrado uterino instrumentado debido a datos ecográficos compatibles con mola persistente 15 días posteriores a la primera intervención con la vacuna RhoGAM y seguimiento mediante la cuantificación de las concentraciones de la  $\beta$ -hCG hasta obtener resultados negativos. En el segundo embarazo (septiembre 2011), en el ultrasonido se identificó un saco gestacional sin embrión. No requirió evacuación endouterina, no se estudió histopatológicamente ni se le aplicó la inmunoglobulina RhoGAM. El tercer embarazo (octubre 2012) reportó a las 8 semanas una cuantificación de la  $\beta$ -hCG de 1,310,720 mU/mL, cifras que confirman el embarazo molar. Con técnica de legrado instrumentado se evacuó el contenido intrauterino y se administró la vacuna RhoGAM. El reporte histopatológico integró el diagnóstico de mola hidatiforme completa. Debido al aumento de las concentraciones de la  $\beta$ -hCG se diagnosticó mola persistente e inició tratamiento con metotrexato. Permaneció en seguimiento de cuantificaciones hasta conseguir valores negativos. En el cuarto embarazo (octubre 2017) tuvo una imagen ecográfica compatible con embarazo anembrionario, por lo que se procedió a la aspiración manual endouterina, con ulterior estudio histopatológico descrito como mola incompleta.

La paciente fue referida a consulta de tercer nivel con diagnóstico de infertilidad. Los estudios paraclínicos reportaron: permeabilidad tubárica bilateral, FSH 2.53 mU/L, LH 2.14 mU/L, estradiol 64.6 pg/mL, prolactina 20 ng/mL, TSH 1.2 mU/L. La histeroscopia de control se informó sin alteraciones endocavitarias. La citología cervical se encontró normal. Los cultivos de *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma* fueron negativos. El cariotipo fue 46XX.

La paciente tenía un IMC de 33, sin antecedentes de importancia. El volumen del espermograma fue de 2.5 mL, pH 8.0, movilidad 90%, normales 15%, densidad 98 millones. Los cultivos de *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma* se informaron negativos, lo mismo que el urocultivo. Cariotipo: 46XY con polimorfismo normal 15pstk+. En enero del 2021 se llevó a cabo la fecundación in vitro, con prueba genética preimplantacional practicada en un centro de reproducción asistida. Se inició el esquema de folitropina-lutropina con 10

días de estimulación. Se capturan 8 ovocitos, se fertilizan 5, en día 3 se obtuvo la biopsia de 4 embriones. En día 5 se efectuó la transferencia de 2 embriones 46XY sin lograr el embarazo. Se investigó el diagnóstico genético de los embriones restantes. El embrión 1: monosomía x, 18, y 22. El embrión 2: trisomía 13 y monosomía 15.

El estudio genético en busca de mutación del gen NLRP7 se reportó positivo, con doble mutación (L750V y W653\*). Después del asesoramiento genético y con base en el deseo de gestación se practicó la fecundación in vitro, con óvulo donado, y se logró un embarazo único, normal, que condujo al nacimiento, por cesárea, de un niño vivo sin alteraciones aparentes. En la actualidad el hijo tiene dos años y goza de buena salud.

## METODOLOGÍA

Búsqueda bibliográfica en las bases de datos de: PubMed, EBSCO y Google Scholar con los MeSH: "embarazo molar", "mola hidatiforme", "mola hidatiforme recurrente" e "mutación NLRP7". Se incluyeron artículos en inglés y español publicados entre 2007 y 2024. Además, se incluyeron artículos previos relacionados.

## DISCUSIÓN

La mola hidatiforme es un embarazo anormal con degeneración de las vellosidades coriales e hiperplasia trofoblástica.<sup>5,6,7</sup> En el 90% de los casos tendrá un cariotipo 46XX, resultado de la fertilización de un ovocito con núcleo inactivo por un espermatozoide haploide que duplica su material genético. En el 10% restante el ovocito con núcleo inactivo es fertilizado por dos espermatozoides haploides: X y el otro Y (46XY). En caso de mola parcial hay triploidias (69XYY/69XXY), casi siempre por la fertilización de dos espermatozoides.<sup>2,5,6,8,9,10</sup>

La recurrencia es del 0.6 al 2.57% de los casos; posterior a dos embarazos molares se incrementa el riesgo hasta en 25% de un tercero.<sup>5,7</sup> Se identifican dos grupos de pacientes: con origen androgenético y con un complemento diploide y origen biparental.<sup>2,11</sup>

Las molas de origen biparental son recurrentes y, a menudo, familiares.<sup>12</sup> La madre es incapaz de establecer un patrón de impresión normal en sus ovocitos, lo que resulta en una sobrerrepresentación del genoma paterno y la causa de embarazo molar recurrente; suele asociarse con imposibilidad para lograr un embarazo normal.<sup>6</sup>

El gen NLRP7 es una proteína perteneciente a la familia NLRP, con participación en la inflamación y apoptosis durante la respuesta celular a la infección.<sup>4</sup> Se ha descrito una mutación en NLRP7 en 88% de las pacientes con mola familiar y 66% en pacientes con molas únicas. También se ha identificado un segundo gen: el KHCD3L, con mutación en 10 al 14% de las pacientes con mola recurrente, sin mutaciones en el gen NLRP7.<sup>2,4,6,10,13</sup>

Hay 47 mutaciones en el NLRP7 (19q 13.3-13.4), gen de origen materno que actúa en todas las etapas de los ovo-

citocitos y embriones, con la expresión más alta en la etapa de blastocisto.<sup>10</sup> Las pacientes con mutaciones con dos alelos defectuosos en NLRP7 pueden tener nacimientos vivos de concepciones espontáneas de sus propios ovocitos en solo 1% de sus embarazos.<sup>9,13</sup> En los casos de mutaciones del gen NLRP7 o KHDC3L, la donación de ovocitos debe considerarse primera opción, con el fin de lograr un embarazo normal.<sup>2,9</sup>

## CONCLUSIONES

En molas recurrentes es necesaria la sospecha de las mutaciones genéticas: NLRP7 y KHDC3L. Si la mutación genética es positiva el tratamiento indicado es la ovodonación porque es un gen materno que deteriora la metilación genética durante la ovogénesis. La PGT-A no siempre diagnostica el problema porque las molas completas pueden ser 46XY o 46XX. Si la mutación es negativa y el factor es androgenético la ICSI puede garantizar la fertilización monospermica. El test genético preimplantacional con selección de sexo para no transferir embriones 46XX evita los casos de mola completa.

## REFERENCIAS

1. Ramirez-Magaña AE. Correlación ultrasonográfica vs histopatológica en el diagnóstico de enfermedad trofoblástica gestacional. 2020; Tesis Digitales UNAM. <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000806159/3/0806159.pdf>
2. Galaz-Montoya C, Razo-Aguilera G, Grether-González P, et al. Aspectos genéticos de la mola hidatidiforme. *Perinatología y Reproducción Humana* 2015; 29 (3): 113-17. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2015.12.005>
3. Walbum P, Andreasen L, Geilswijk M, Niemann I, et al. Aneuploidy is frequent in heterozygous diploid and triploid hydatidiform moles. *Sci Rep* 2024; 14 (1): 6876. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-57465>
4. Hui P. Germline NLRP7 mutations: genomic imprinting and hydatidiform mole. *Virchows Arch* 2020; 477: 175-76. <https://doi.org/10.1007/s00428-020-02802-y>
5. Stevens FT, Katzorke N, Tempfer C, Kreimer U, et al. Gestational trophoblastic disorders: an update in 2015. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2015; 75 (10): 1043-50. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1558054>
6. Colón J, De Ponte A, Serrano R, Aponte A. Mola hidatiforme recurrente asociada a mutación del gen NLRP7: A propósito de un caso. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2015; 75 (4): 280-83. <http://ve.scielo.org/pdf/og/v75n4/art08.pdf>
7. Qian J, Deveault C, Bagga R, et al. Women heterozygous for NLRP7/NLRP7 mutations are at risk for reproductive wastage: report of two novel mutations. *Human mutation* 2007; 28 (7): 741. <https://doi.org/10.1002/humu.9498>
8. Ulker V, Gurkan H, Tozkir H, et al. Novel NLRP7 mutations in familial recurrent hydatidiform mole: are NLRP7 mutations a risk for recurrent reproductive wastage? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; 170 (1): 188-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2013.06.028>
9. Cozette C, Scheffler F, Lombart M, et al. Pregnancy after oocyte donation in a patient with NLRP7 gene mutations and recurrent molar hydatidiform pregnancies. *J Assist Reprod Genet* 2020; 37 (9): 2273-77. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01861-z>
10. Fallahi, J., Razban, V., Momtahan, M., et al. A Novel Mutation in NLRP7 Related to Recurrent Hydatidiform Mole and Reproductive Failure. *Int J Fertil Steril* 2019; 13 (2): 135-38. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2019.5657>
11. Hextan Y, Seckl M, Berkowitz R, Xiang Y, et al. Diagnosis and management of gestational trophoblastic disease: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 2021; 155 (Suppl 1): 86-93. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13877>
12. Vélez-Bohórquez M, Olaya-Contreras M. Enfermedad trofoblástica gestacional. Revisión de la bibliografía. *Patología Rev Latinoam* 2022; 60: 1-11. <https://doi.org/10.24245/patrl.v60id.5237>
13. Akoury E, Gupta N, Bagga R, et al. Live births in women with recurrent hydatidiform mole and two NLRP7 mutations. *Reprod Biomed Online* 2015; 31 (1): 120-4. [https://www.mcgill.ca/crrd/files/crrd/akoury\\_et\\_al\\_2015-live\\_birth\\_nlrp7.pdf](https://www.mcgill.ca/crrd/files/crrd/akoury_et_al_2015-live_birth_nlrp7.pdf)