

Gentagne diploid biparental molae

Sedrah Arif Butt¹, Louise Kelstrup², Marianne Lidang³, Mette Bertelsen⁴, Karen Ejrnæs³, Lone Sunde⁵ & Trine Lunde Perin¹

STATUSARTIKEL

- 1) Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- 2) Gynækologisk-Obstetrisk Afdeling, Amager-Hvidovre Hospital
- 3) Patologiafdelingen, Herlev og Gentofte Hospital
- 4) Klinisk Genetisk Klinik, Kennedy Centret
- 5) Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital

Ugeskr Læger
2019;181:V02190144

Mola hydatidosa er en gestationel trofoblastsygdom, som er kendetegnet ved hydrope/vesikulære villi chorii og trofoblasthyperplasi. På baggrund af morfologien kan de fleste molae beskrives som enten komplette eller partielle. Ved komplet mola er der ikke anlagt et embryo. Ved partiel mola er hydrops og trofoblasthyperplasi mindre udtalt, og der kan være et embryo, som dog altid er misdannet og ikke levedygtigt.

Tidligere blev mola ofte diagnosticeret ved observation af et karakteristisk billede ved ultralyd (snestorm, blæreholdig placenta) og et højt niveau af β -humant choriongonadotropin. Med stigende brug af følsomme ultralydskanninger diagnosticeres graviditeter uden (levedygtigt) foster ofte så tidligt, at der endnu ikke er den karakteristiske molamorfologi, og jævnlige stille diagnoser først ved en histopatologisk undersøgelse [1]. De væsentligste risikofaktorer for molagraviditet er lav og især høj maternel alder samt tidligere molagraviditet. Teenagere har en 1-2 gange øget risiko for mola, og kvinder over 45 år har en 5-10 gange højere risiko for mola end kvinder i andre aldre [2, 3].

GENTAGEN MOLA

I Danmark er incidensen for mola hydatidosa opgjort til 1,1/1.000 graviditeter for perioden 1977-1992 [4]. Risikoen for mola er 1-2% hos kvinder, der tidligere har haft mola. Risikoen for mola er 10% efter to forudgående molae [5, 6].

Resultaterne af et nyligt studie har indikeret, at man kan være arveligt disponeret for androgenetisk mola [6]. De fleste tilfælde af gentagne mola vil dog kunne henregnes til én af følgende to grupper: 1) patienter med to, og sjældent flere, diploide androgenetiske eller

triploide mola og normal reproduktionsevne og 2) patienter med diploid biparental mola pga. en arvelig disposition og dermed nedsat reproduktionsevne [7].

Eksempel

Hos en 38-årig kvinde udvikledes der fire gange mola-graviditet. De tre blev histopatologisk beskrevet som komplette, og den sidste blev beskrevet som partiel. Patienten havde forsøgt insemination tre gange og in vitro-fertilisering tre gange uden opnåelse af yderligere graviditet. Der var så vidt vides ingen slægtninge med molagraviditeter. Patienten havde seks søskende: Tre søstre, der endnu ikke havde været gravide, to søstre, som havde normale graviditeter bag sig, og en bror, der endnu ikke havde fået børn (**Figur 1**). Forældrene var beslægtede, og patienten var selv gift med sin fætter. Efter den seneste evacuatio blev der sendt væv til histopatologisk og genetisk undersøgelse. Den genetiske undersøgelse viste, at der var tale om en diploid graviditet med et biparentalt genom. En blodprøve fra patienten blev sendt til analyse af generne *NLRP7* og *KHDC3L*, som er relaterede til gentagne molagraviditeter. Man fandt homozygoti for en variant i *NLRP7*, hvilket kunne være en sandsynlig årsag til patientens gentagne mola. Patienten havde således med stor sandsynlighed en arvelig disposition for molagraviditet, hvilket er en yderst sjælden tilstand.

DEN PARENTALE OPRINDELSE AF GENOMET

Ved genetisk analyse af mola undersøges der for maternelt (M) og paternelt (P) genom. Et normalt conceptus indeholder et nukleært genomsæt fra moderen og et fra faderen. De fleste komplette mola er diploide, hvor begge nukleære genomsæt stammer fra faderen (diploid androgenese, PP) [8]. I ca. 80% af de diploide androgenetiske mola er genomet universel homozygot (P1P1), hvilket er foreneligt med, at det paternelle genom stammer fra én sædcelle, mens genomet i ca. 20% af de diploide androgenetiske mola udviser heterozygoti i en del loci, hvilket er foreneligt med, at genomet stammer fra to spermatozoer (P1P2). I diploide androgenetiske mola stammer mitokondriegenomet fra moderen, hvilket viser, at der har indgået en oocyt i zygoten [9]. De fleste partielle mola er triploide, hvor det ekstra genomsæt stammer fra faderen. I en triploid mola er der altid heterozygoti for paternelle markører (P1P2M) [10, 11] (**Figur 2**).

HOVEDBUDSKABER

- ▶ En subgruppe af kvinder med gentagne mola hydatidosa har en sjælden recessiv arvelig disposition.
- ▶ Hos kvinder med arvelig disposition til gentagne mola findes inaktiverede varianter i begge alleler af *NLRP7* eller *KHDC3L*. Dette er associeret med dysregulering af den genomiske imprintning af oocytten, hvilket formentlig forklarer, at graviditeterne udvikler sig til mola. Kvinder, der er infertile pga. arvelig disposition til mola, kan opnå normal graviditet ved ægdonation.
- ▶ Hos patienter med to eller flere mola hydatidosa skal der optages familie-anamnese, og abortmateriale skal sendes til både histopatologisk og genetisk undersøgelse. Ved identificering af årsagen til gentagne mola undgår man, at par bruger lang tid og evt. penge på at forsøge at blive gravide.

manns syndrom på kromosom 11 og Prader-Willis syndrom og Angelmans syndrom på kromosom 15 der skyldes forstyrrelser af paternelt eller maternelt imprintede gener. I nogle tilfælde er der en forstyrrelse i den parentale »balance« af disse gener pga. duplikation eller deletion af allelen fra den ene forælder. I andre tilfælde bevirker forstyrret metylering, at en maternelt nedarvet allel fremtræder som paternelt eller vice versa [17]. En diploid androgenetisk mola kan betragtes som en ekstrem, idet alle nukleære gener er nedarvede fra faderen og dermed er conceptus »forstyrret« i alle gener, der normalt har et maternelt metyleringsmønster. I de diploide biparentale molae hos kvinder med gentagne molae kan man påvise abnorme metyleringsmønstre [18].

Kvinder med gentagne og/eller familiære diploide biparentale molae har oftest en autosomal recessiv nedarvet disposition, der påvirker imprintning af genomet i deres oocytter [15, 19]. Det er plausibelt, at det er fravær af normal maternel imprintning af oocytens genom, der bevirker, at graviditeter hos disse kvinder har molafænotypen på trods af den diploide biparentale konstitution [19].

Det er primært bialleliske varianter i *NLRP7* eller *KHDC3L*, der disponerer til gentagne og/eller familiære diploide biparentale mola [20]. Biallelisk inaktivering af disse gener resulterer tilsyneladende i dysregulering af den genomiske imprintning i de kvindelige kønsceller [21].

Mænd med biallelisk inaktivering af *NLRP7* har upåfaldende fertilitet [22]. Fertiliteten hos mænd med biallelisk inaktivering af *KHDC3L* er ikke beskrevet. Hverken hos mænd eller kvinder synes biallelisk inaktivering af *NLRP7* eller *KHDC3L* at have helbredsmæssig betydning for personen selv [20].

NLRP7

NLRP7 var det første eksempel på et materneffektgen, hvor fravær af genprodukt forårsager arvelig disposition til diploid biparental mola. Der kan påvises patogene varianter i begge alleler af *NLRP7* hos størstedelen af kvinder med arvelig disposition for diploid biparental mola [18].

Det har været foreslået, at årsagen til, at biallelisk inaktivering af *NLRP7* medfører gentagne molagraviditeter, skal findes i *NLRP7*'s rolle i cytokinsekretionen, da defekter heri kan medføre abnorm follikulogenese, ovulation, blastocystimplantation og trofoblastinvasion. In vitro-studier har vist, at *NLRP7* regulerer interleukin (IL) 1b negativt og derfor kan have en antiinflammatorisk rolle, men dets rolle in vivo er usikker [8]. IL1b udtrykkes normalt i store mængder omkring implantationen og menes at facilitere implantationen af blastocysten og kontrollere trofoblastinvasionen. Man har derfor ment, at den abnorme stimulation af de

inflammatoriske processer kan forårsage gentagne molagraviditeter [8, 23].

NLRP7 er ikke kun observeret i immunsystemet, men også i væv som oocytter, tidlige præimplantations-embryoner, endometrium og uterus. Ud over dets rolle i det cellulære immunrespons kan *NLRP7* spille en rolle i en oogenese og tidlig graviditet. Hos kvinder med biallelisk inaktivering af *NLRP7* bliver det normale maternelle metyleringsmønster for de imprintede gener tilsyneladende ikke etableret i oocytten, og/eller de maternelt derivede metyleringsmønstre bliver ikke bibeholdt efter dannelsen af zygoten [8].

Det har været foreslået, at kvinder, der er heterozygote for *NLRP7*-varianter, har en øget risiko for gentagne spontane aborter, foetus mortuus og intrauterin væksthæmning [23]. I et dansk studium fandt man dog ikke overbevisende holdepunkt for, at inaktiverede varianter af *NLRP7* var en hyppig årsag til spontane aborter [24].

KHDC3L

Hos ca. 10% af kvinder med diploide biparentale molae påvises der biallelisk inaktiverende varianter af *KHDC3L* [20]. Der er også fundet abnorm metylering i biparentale diploide mola hos kvinder med biallelisk inaktivering af *KHDC3L* [16].

Andre gener

Enkelte observationer har tydet på, at også biallelisk inaktivering af *PADI6* [25] eller *NLRP5* [26] kan disponere kvinder for biparentale molae.

KLINISK MISTANKE SKAL LEDE TIL GENETISK UDREDNING

Ved klinisk diagnosticering af gentagne molagraviditeter skal man være opmærksom på, at mange diploide biparentale molae har en klinisk og histopatologisk fænotype, der ikke adskiller sig fra den ved diploide androgenetiske mola [1]. I visse tilfælde har disse molae dog fremtrådt som partielle molae [13], hvorfor der bør foretages genetisk analyse ved mistanke om arvelig disposition til mola. Kvinder med mola bør udspørges om tidligere mola og om mola i familieanamnesen. Ved mistanke om arvelig disposition bør der henvises til genetisk udredning [7, 27].

GENTAGNE MOLAE OG FERTILITET

De fleste kvinder vil efter to molae hydatidosae stadig have en god chance for at opnå en normal graviditet, men en mindre andel af disse kvinder har en arvelig disposition til diploide biparentale molae, hvor chancen for en normal graviditet er væsentligt lavere. De fleste udvikler udelukkende molagraviditeter, men få har født levende børn ved spontan konception [27]. Kvinder, der er disponerede for mola pga. biallelisk inaktivering af *NLRP7*, kan i nogle tilfælde få raske børn

ved brug af ægdonation [28]. Dette gælder formentlig også ved biallelisk inaktivering af *KHDCL3*.

RISIKO FOR TROFOBLASTSYGDOM

Både ikkemetastatiske og metastatiske trofoblastsygdomme kan opstå efter såvel komplette som partielle mola [29]. I et dansk studie fandt man en risiko for persisterende trofoblastsygdom (PTD) efter diploid androgenetisk mola på ca. 18%, mens risikoen for PTD efter triploid mola var meget lav [10]. Risikoen for PTD efter biparental diploid mola er ca. 16% [30].

KONKLUSION

Hos en kvinde med molagraviditet anbefales det, at man er opmærksom på, om kvinden har haft gentagne molagraviditeter. Man bør supplere med at spørge ind til familieanamnesen ved mistanke om arvelig disposition til mola, men kliniske oplysninger om gentagne molae bør i sig selv medføre genetisk udredning. Ved mistanke om arvelig disposition bør kvinden henvises til en klinisk genetisk afdeling. Den genetiske udredning omfatter undersøgelse af den parentale oprindelse af genomet i molae, og – hvis relevant – screening af relevante gener hos kvinden [3, 7]. Den genetiske rådgivning omfatter bl.a. orientering om sandsynligheden for at opnå spontan graviditet og om, hvilke muligheder der er for at afhjælpe infertilitet, samt om at der er mulighed for at opnå normal graviditet ved ægdonation.

SUMMARY

Sedrah Arif Butt, Louise Kelstrup, Marianne Lidang, Mette Bertelsen, Karen Ejrnæs, Lone Sunde & Trine Lunde Perin: Recurrent diploid biparental mole Ugeskr Læger 2019;181:Vo2190144

This review summarises the knowledge of recurrent diploid biparental hydatidiform mole, which is a rare genetic condition. Pathogenic variants in both alleles of *NLRP7* or *KHDCL3* are associated with maternal imprinting defects and can cause the condition. Women with biallelic inactivation of *NLRP7* can achieve a normal pregnancy by oocyte donation, and it is highly likely, that this applies to women with biallelic inactivation of *KHDCL3* as well. Identifying the cause of the recurrent moles can prevent that couples wait time and possibly reduce medical expenses related to fertility treatment.

KORRESPONDANCE: Sedrah Arif Butt. E-mail: sedrah_butt@hotmail.com

ANTAGET: 15. maj 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 12. august 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

En fuldstændig referenceliste kan rekvireres ved henvendelse til den korrespondanceansvarlige forfatter.

LITTERATUR

- Petts G, Fisher RA, Short D et al. Histopathological and immunohistochemical features of early hydatidiform mole in relation to subsequent development of persistent gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2014;59:213-20.
- Ngan HYS, Seckl MJ, Berkowitz RS et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143:79-85.
- Williams D, Hodgetts V, Gupta J. Recurrent hydatidiform moles. *Eur J Obstet Gynecol* 2018;150:3-7.
- Olsen JH, Mellemkjaer L, Gridley G et al. Molar pregnancy and risk for cancer in women and their male partners. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:630-4.
- Eagles N, Sebire NJ, Short D et al. Risk of recurrent molar pregnancies following complete and partial hydatidiform moles. *Hum Reprod* 2015;30:2055-63.
- Nguyen NMP, Ge ZJ, Reddy R et al. Causative Mutations and Mechanism of Androgenetic Hydatidiform Moles. *Am J Hum Genet* 2018;103:740-51.
- Niemann I, Vejerslev LO, Frøding L et al. Gestational trophoblastic diseases – clinical guidelines for diagnosis, treatment, follow-up, and counselling. *Dan Med J* 2015;62:A5082.
- Kou YC, Shao L, Peng HH et al. A recurrent intragenic genomic duplication, other novel mutations in *NLRP7* and imprinting defects in recurrent biparental hydatidiform moles. *Mol Hum Reprod* 2008;14:33-40.
- Edwards YH, Jeremiah SJ, McMillan SL et al. Complete hydatidiform moles combine maternal mitochondria with a paternal nuclear genome. *Ann Hum Genet* 1984;48:119-27.
- Niemann I, Hansen ES, Sunde L. The risk of persistent trophoblastic disease after hydatidiform mole classified by morphology and ploidy. *Gynecol Oncol* 2007;104:411-5.
- Scholz NB, Bolund L, Nyegaard M et al. Triploidy-observations in 154 diandric cases. *PLoS One* 2015;10:1-13.
- Sunde L, Niemann I, Hansen ES et al. Mosaics and moles. *Eur J Hum Genet* 2011;19:1026-31.
- Sunde L, Vejerslev LO, Jensen MP et al. Genetic analysis of repeated, biparental, diploid, hydatidiform moles. *Cancer Genet Cytogenet* 1993;66:16-22.
- Moein-Vaziri N, Fallahi J, Namavar-Jahromi B et al. Clinical and genetic-epigenetic aspects of recurrent hydatidiform mole: a review of literature. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2018;57:1-6.
- Fisher RA, Hodges MD, Newlands E. Familial recurrent hydatidiform mole – a review. *J Reprod Med* 2004;49:595-601.
- Hayward BE, Vos M De, Talati, Nargese et al. Genetic and epigenetic analysis of recurrent hydatidiform mole. *Hum Mutat* 2009;30:629-39.
- Monk D, Mackay DJG, Eggermann T et al. Genomic imprinting disorders: lessons on how genome, epigenome and environment interact. *Nat Rev Genet* 2019;20:235-48.
- El-Maarri O, Seoud M, Coullin P et al. Maternal alleles acquiring paternal methylation patterns in biparental complete hydatidiform moles. *Hum Mol Genet* 2003;12:1405-13.
- Kalogiannidis I, Kalideri K, Kalinderis, M et al. Recurrent complete hydatidiform mole : where we are , is there a safe gestational horizon? Opinion and mini-review. *J assisted Reprod Genet* 2018;967-73.
- Nguyen NMP, Khawajkie Y, Mechtouf, N et al. The genetics of recurrent hydatidiform moles: new insights and lessons from a comprehensive analysis of 113 patients. *Mod Pathol* 2018;31:1116-30.
- Sanchez-Delgado M, Martin-Trujillo A, Tayama C et al. Absence of maternal methylation in biparental hydatidiform moles from women with *NLRP7* maternal-effect mutations reveals widespread placenta-specific imprinting. *PLoS Genet* 2015;11:1-17.
- Qian J, Deveault C, Bagga, R et al. Women heterozygous for *NALP7/NLRP7* mutations are at risk for reproductive wastage: report of two novel mutations. *Hum Mutat* 2007;28:741.
- Murdoch S, Djuric U, Mazhar B et al. Mutations in *NALP7* cause recurrent hydatidiform moles and reproductive wastage in humans. *Nat Genet* 2006;38:300-2.
- Andreasen L, Christiansen OB, Niemann I et al. *NLRP7* or *KHDCL3* genes and the etiology of molar pregnancies and recurrent miscarriage. *Mol Hum Reprod* 2013;19:773-81.
- Qian J, Nguyen NMP, Rezaei M et al. Biallelic *PADI6* variants linking infertility, miscarriages, and hydatidiform moles. *Eur J Hum Genet* 2018;26:1007-13.
- Docherty LE, Rezwan FI, Poole RL et al. Mutations in *NLRP5* are associated with reproductive wastage and multilocus imprinting disorders in humans. *Nat Commun* 2015;6:1-7.
- Akoury E, Gupta N, Bagga R et al. Live births in women with recurrent hydatidiform mole and two *NLRP7* mutations. *Reprod Biomed Online* 2015;31:120-4.
- Fisher RA, Lavery SA, Carby A et al. What a difference an egg makes. *Lancet* 2011;378:1974.
- Berkowitz R, Goldstein D. Clinical Practice. Molar Pregnancy. *N Engl J Med* 2009;(360):1639-45.
- Wang CM, Dixon PH, Decordova S et al. Identification of 13 novel *NLRP7* mutations in 20 families with recurrent hydatidiform mole; missense mutations cluster in the leucine-rich region. *J Med Genet* 2009;46:569-75.