

گزارش یک مورد بارداری دوقلویی با مول هیداتیفرم کامل به دنبال انتقال دو جنین فریز حاصل از تزریق

درون سیتوپلاسمی اسپرم

مروارید ایرانی^{۱،۲}، سیده عادله رحمانیان^{۳،*}، دکتر ملیحه محمودی نیا^۴، دکتر مرجانه فرازستانیان^۵

۱. دکتری بهداشت باروری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران.
۲. مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران.
۳. کارشناس ارشد مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران.
۴. استادیار گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. فلوشیپ انکولوژی گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۳/۰۸

خلاصه

مقدمه: تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) یک روش کمک باروری جهت ورود یک اسپرم به داخل تخمک است. در این مطالعه یک مورد بارداری مولار کامل به دنبال انتقال دو جنین فریز حاصل از ICSI گزارش شد. **گزارش مورد:** بیمار خانم ۳۶ ساله با بارداری ۵ هفته به دنبال انتقال دو جنین بود که در دی ماه ۱۳۹۸ با شکایت خونریزی واژینال شدید به مرکز ناباروری ارمغان مشهد مراجعه کرد. در سونوگرافی ۶ هفته، دو ساک حاملگی، یکی حاوی جنین زنده و دیگری ساک حجیم و پوچ یافت شد. همزمان تیترآز بتا بالاتر از ۴۰ هزار واحد بود، بنابراین برای بیمار احتمال حاملگی دوقلویی مطرح شد. لکه بینی بیمار ۲ هفته ادامه پیدا کرد. طبق بررسی ها، تیترآز بتا بالای ۱۰۰ هزار واحد بود و حاملگی مولار همراه با سقط فراموش شده در سونوگرافی گزارش شد، لذا بیمار با تشخیص بارداری دوقلویی با مول هیداتیفرم کامل تحت کورتاژ ساکشن قرار گرفت. بررسی بافت شناسی، تشخیص مول هیداتیفرم کامل را تأیید نمود. **نتیجه گیری:** مول کامل هیداتیفرم می تواند به دنبال ICSI اتفاق بیفتد و این روش نمی تواند بروز حاملگی مولار را محدود کند، بنابراین در بارداری های به دنبال ICSI که با خونریزی، ساک حاملگی بزرگ و سطح بالای بتا همراه هستند، باید مول کامل هیداتیفرم مدنظر باشد.

کلمات کلیدی: تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم، حاملگی دوقلویی، مول هیداتیفرم کامل

* نویسنده مسئول مکاتبات: سیده عادله رحمانیان؛ دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه، تربت حیدریه، ایران. تلفن: ۰۹۳۶۹۷۴۵۹۸۳؛ پست الکترونیک:

adeleh.rahmanian@gmail.com

مقدمه

حاملگی مولار، یک بارداری غیرطبیعی است که با هیپرپلازی تروفوبلاستیک و رشد بیش از حد جفت مشخص می‌شود (۱). حاملگی مولار به مول هیداتیدفرم کامل و ناقص طبقه‌بندی می‌شود (۲). مول ناقص همراه با جنین عموماً تریپلوئید است، اما مول کامل دارای تکثیر تروفوبلاستیک و عدم وجود قسمت‌های جنینی است. مول کامل معمولاً شامل کاریوتیپ $XX46$ است که در نتیجه لقاح اسپرم دیپلوئید با تخمک پوچ رخ می‌دهد (۳). شیوع حاملگی مولار بین $12/5-0/4$ در هر 1000 تولد در نقاط مختلف جهان متغیر است (۴). در ایران شیوع مول کامل $3/1$ و مول ناقص $1/04$ در 1000 تولد می‌باشد (۵). پیشرفت‌های اخیر در فناوری کمک باروری (ART)^۱ مانند لقاح آزمایشگاهی (IVF)^۲ و تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI)^۳، امکان بارداری را برای اکثر زوجین نابارور فراهم کرده است (۶). تکنیک ICSI، میزان موفقیت مربوط به ART را بهبود بخشید (۷). حاملگی مولار کامل و همزیست با جنین آن هم از نوع دوقلویی با شیوع ۱ در هر 22000 تا 100000 بارداری بسیار کمیاب است (۸). شیوع این حاملگی دوقلوی غیرطبیعی با حاملگی مولار کامل و جنین همزیست پس از IVF قرار نیست بیشتر از جمعیت عمومی باشد (۸). حاملگی دوقلو با مول کامل و جنین همزمان در معرض خطر بالای نئوپلازی تروفوبلاستیک حاملگی (GTN)^۴، پره‌اکلامپسی، کیست تخمدان دوطرفه، پرکاری تیروئید و خونریزی زنان و زایمان هستند، بنابراین تشخیص زودهنگام و درمان به‌موقع حاملگی مولار برای کاهش مرگ‌ومیر و عوارض مادران بسیار مهم است (۹، ۱۰). در این مطالعه، یک مورد حاملگی دوقلوی غیرمعمول با حاملگی مولار کامل که به‌دنبال انتقال دو جنین منجمد شده پس از ICSI رخ داد، گزارش می‌شود.

معرفی بیمار

بیمار خانم ۳۶ ساله G4P1L1EP2 (بارداری چهارم و دارای یک فرزند زنده) بود که به‌دنبال IVF با سن بارداری ۸ هفته با سونوگرافی مبتنی بر حاملگی مولار به بیمارستان قائم (عج) مشهد ارجاع شد. او سابقه دو نوبت سالپنژکتومی (لوله راست و چپ) به‌دنبال حاملگی خارج رحمی در ۵ و ۷ سال گذشته را داشت و میزان آخرین تیتراژ بتا وی 111136 میلی‌یونیت بود. بیمار سابقه نازایی ثانویه به‌دنبال سالپنژکتومی و همچنین کاهش میزان هورمون آنتی‌مولرین (AMH)^۵ را داشت که با تخمک‌اهدایی باردار شده بود. وی با سن بارداری ۵ هفته به‌دنبال انتقال جنین فریز متعاقب ICSI در دی ماه ۱۳۹۸ با شکایت خونریزی واژینال شدید بدون درد به مرکز ناباروری ارمغان مشهد مراجعه کرد. در سونوگرافی انجام شده (۶ هفته)، یک جنین زنده نرمال به همراه یک ساک بارداری حجیم گزارش شد و تیتراژ بتا بالاتر از ۴۰ هزار بود، لذا برای وی حاملگی دوقلویی مطرح شد و آمپول پروژسترون روزی ۲ عدد علاوه بر داروهای قبل برای بیمار تجویز شد. به‌دنبال اقدامات فوق، خونریزی به‌صورت لکه‌بینی برای ۲ هفته ادامه پیدا کرد، لذا در بررسی‌های بیشتر، تیتراژ بتای بالای ۱۰۰ هزار بود و حاملگی مولار همراه با سقط فراموش شده در سونوگرافی گزارش شد (جدول ۱).

¹ Assisted Reproductive Techniques

² In Vitro Fertilization

³ Intra Cytoplasmic Sperm Injection

⁴ Gestational Trphoblstic Neoplasms

⁵ Anti-Müllerian hormone

جدول ۱- میزان تیتراز B-HCG بعد از انتقال جنین فریز

روزهای بعد از انتقال	تیتراز بتا
۱۲ روز بعد از انتقال	۱۱۰۰
۲۳ روز بعد از انتقال	۴۰۱۰۰
۳۸ روز بعد از انتقال	۱۱۱۱۳۶

هفته بود، گزارش شد. مقداری بالاتر از ساک فوق، ساک دیگری با جدار نسبتاً چروکیده، حاوی رویان و فاقد ضربان قلب با پلاستای اولیه خلفی و ضخامت ۲ میلی‌متر و یکنواخت مطرح‌کننده سقط فراموش شده گزارش شد (شکل ۱).

در آخرین سونوگرافی انجام شده، در حفره رحم ساک حاملگی با واکنش دسیدوایی به‌طور نامنظم و چروکیده حاوی رویان بود که رشد رویان نسبت به ساک نامنظم، هموراژی اطراف ساک، پلاستای اولیه ضخیم حدود ۱۵ میلی‌متر و حاوی کانون هیپواکو که مطرح‌کننده مول ۷



شکل ۱- سونوگرافی حاملگی دوقلویی مطرح‌کننده مول و سقط فراموش شده

گرفت و نتیجه بیوپسی مول کامل را گزارش کرد. در شرح میکروسکوپی بیوپسی دسیدوا نکروتیک با هموراژی و پرولیفراسیون پرزهای تروفوبلاستی که مطرح‌کننده مول هیداتیفورم کامل بود، گزارش شد (تصویر ۲). هیچ مناسازی در رادیوگرافی قفسه سینه مادر نشان داده نشد.

بیمار جهت انجام کورتاژ به بیمارستان قائم (عج) مشهد ارجاع و بستری شد. نتایج آزمایشات در مدت بستری در بیمارستان نرمال بود و سطح $TSH=0/7$ ، میزان $Free\ T3=4/1$ و $Free\ T4=1/5$ بود. بیمار با تشخیص بارداری مولار تحت کورتاژ ساکشن مول قرار



شکل ۲- گزارش بیوپسی حاصل از کورتاژ مول

در پیگیری‌های بعد از تخلیه مول، نتیجه آزمایشات تیتراژ بتا صفر شد و زمان لازم برای منفی شدن سطح β -HCG حدود ۸ هفته بود (جدول ۲).

جدول ۲- میزان تیتراژ β -HCG بعد از کورتاژ مول

مدت زمان بعد از کورتاژ	میزان تیتراژ β -HCG
۴۸ ساعت بعد	۱۱۵۰۰
یک هفته بعد	۱۰۵۰
دوهفته بعد	۴۸۰
سه هفته بعد	۱۸۵
۴ هفته بعد	۴۱
۸ هفته بعد	صفر

بحث

در این مطالعه حاملگی مولار کامل به صورت همزیست با جنین (دوقلو) به دنبال انتقال دو جنین منجمد حاصل از ICSI گزارش شد. مول کامل پس از ART مانند ICSI و IVF در برخی مطالعات گزارش شده است (۱۱). به نظر می‌رسد ART، بروز حاملگی مولار را از بین نمی‌برد (۱۱). نتایج این مطالعه با یافته‌های چندین مطالعه دیگر مطابقت داشت. در مطالعه آلپای و همکاران (۲۰۲۱) نیز بارداری دوقلو همراه با مول هیداتیفرم کامل و جنین همزیست پس از تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) گزارش شد (۱۱). در مطالعه رائو و همکاران (۲۰۱۵)، دو مورد مول ناقص با جنین زنده پس از ICSI گزارش شد. علاوه بر این، یک مورد مول کامل با جنین همزیست پس از ICSI در سندرم ترنر وجود داشت که منجر به تولد زنده در این مطالعه شد (۱۲). به طور مشابه، یک مورد بارداری با مول کامل و یک جنین طبیعی پس از ICSI در مطالعه دولاپسیو گزارش شد (۱۳). کوون و همکاران (۲۰۰۲) نیز در مطالعه خود، حاملگی دوقلویی غیرمعمولی با مول کامل و جنینی که به دنبال لقاح آزمایشگاهی (IVF-ET) انتقال یافته بود را گزارش کردند. این بارداری در هفته ۲۱ خاتمه یافت و به یک تومور تروفوبلاستیک حاملگی غیرمتاستاتیک تبدیل شد (۸). از بین تمام حاملگی‌های دوقلو با مول کامل و وجود جزء جنینی همزمان، تنها ۴۰٪ موارد به تولد زنده ختم می‌شود، در حالی که بقیه موارد منجر به سقط جنین در سه ماهه دوم می‌شود (۱۲). در مطالعه

حاضر، سقط جنین در هفته هشتم بارداری اتفاق افتاد که تأییدی بر یافته‌های مطالعات قبلی است.

حاملگی مولار نیاز به تشخیص و درمان زود هنگام دارد، زیرا خطر بالای عوارضی مانند پره‌اکلامپسی، اختلالات تیروئید، پیشرفت نئوپلاستیک و خونریزی‌های تهدیدکننده زندگی را به همراه دارد (۱۴). میزان سقط خودبه‌خودی و مرگ داخل رحمی، خونریزی واژینال، پره‌اکلامپسی و پرکاری تیروئید به ترتیب در محدوده ۳۰-۲۰٪، ۳۴-۱۴٪، ۴۰-۳٪ و ۵۰-۲۸٪ قرار دارند (۱۱). در این بین شایع‌ترین علامت حاملگی مولار خونریزی واژینال است (۸). بنابراین، بارداری‌های همراه با خونریزی نامنظم واژینال در سه ماهه اول باید به سرعت برای بارداری مولار ارزیابی شوند (۱۴). در مطالعه حاضر، خونریزی واژینال در هفته ۵ بارداری رخ داد و معاینات لازم انجام شد، اما علی‌رغم مصرف پروژسترون توسط بیمار، لکه‌بینی ادامه یافت که در نهایت منجر به خونریزی شدید شد. درصد خطر GTDs پس از مول کامل یا ناقص به ترتیب ۱۵٪ و ۵٪ است (۱۵). بنابراین، نظارت و کنترل سطح بتا HCG در این زنان از اهمیت بالایی برخوردار است. در مطالعه حاضر، نتایج آزمایشات تیروئید نرمال بود و سطح HCG ۸ هفته پس از ساکشن کورتاژ به صفر رسید.

تشخیص حاملگی مولار کامل با اولتراسونوگرافی در سه ماهه اول مشکل‌تر از سه ماهه دوم است و یافته‌های بالینی و حتی پاتولوژیک نیز به طور کامل وجود ندارند (۱۵). از آنجایی که سطح HCG مادر ممکن است در حاملگی‌های چندقلویی نیز افزایش یابد، ممکن است تشخیص خاصی را در ترکیب با سونوگرافی ارائه ندهد.

(۲۰۰۹)، هیچ ارتباط واضحی بین سن و بروز مول کامل مشاهده نشد. در مطالعه ایزدی و همکار (۲۰۱۳) که بر روی ۲۰۰ مورد حاملگی مولار انجام داد، میانگین سنی مادران دارای مول کامل و ناقص به ترتیب $۲۷/۹ \pm ۸/۳$ و ۲۷ سال بود (۵، ۱۵). بنابراین، با توجه به نتایج متناقض در مورد تأثیر عواملی مانند سن بر بروز حاملگی مولار، وقوع حاملگی مولار پس از تکنیک‌های کمک باروری به ظاهر چالشی است که نیاز به بررسی بیشتر دارد.

نتیجه‌گیری

در بارداری‌های به دنبال ICSI که با خونریزی، ساک حاملگی بزرگ و سطح بالای بتا همراه هستند، باید مول کامل هیداتیفروم مدنظر باشد و جهت حفظ حیات بیمار اقدامات به موقع انجام گردد.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تضاد منافی نداشتند.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل یک پروژه تحقیقاتی با کد اخلاق IR.THUMS.REC.1399.014 می‌باشد. بدین‌وسیله از دانشگاه علوم پزشکی تربت‌حیدریه بابت حمایت مالی از این طرح تشکر و قدردانی می‌شود

با این وجود، سطوح بالاتر از حد انتظار ممکن است باعث ایجاد شک و تردید در مورد این شرایط شود (۱۳). در مورد حاضر، با توجه به شک به وجود بارداری دوقلوئی و عدم وجود علامت دیگر، درمان با پروژسترون در هفته ۶ بارداری آغاز شد، اما در نهایت به دنبال خونریزی شدید و سونوگرافی مجدد در هفته هشتم، تشخیص مول مسجل گردید. در مطالعه ایزدی و همکار (۲۰۱۳)، میانگین سن حاملگی در زمان تشخیص در انواع مختلف GTDها به ترتیب $۱۳/۵ \pm ۳/۵$ و $۱۳/۸ \pm ۳/۵$ هفته برای مول‌های کامل و ناقص بود (۱۵). در مورد گزارش شده مطالعه حاضر، نتایج سونوگرافی و سطح بتا HCG تشخیص حاملگی مولار با سقط از دست رفته را در هفته ۸ بارداری تأیید کرد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که تخصص سونولوژیست نیز می‌تواند نقش اساسی در تشخیص زودهنگام و کاهش عوارض داشته باشد. برخی عوامل بالینی (به‌عنوان مثال سن مادر/ پدر و کیفیت پایین تخمک) که زوجین را مستعد درمان IVF می‌کنند نیز می‌توانند در بارداری مولار دخیل باشند. بر این اساس، این عارضه ارتباط مستقیمی با تکنیک IVF ندارد، بلکه با ویژگی‌های زنان و والدین آنها نیز مرتبط است (۱۶). در این گزارش، بیمار خانمی ۳۶ ساله بود. مطالعات متعددی افزایش خطر ابتلاء به این بیماری را با افزایش سن مادر نشان داده است. با این حال، برخی دیگر نشان داده‌اند که این خطر در مادران یا نوجوانان جوان‌تر شایع‌تر است. در مطالعه رضوند و همکار

منابع

1. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. The Lancet 2010; 376(9742):717-29.
2. Jaffar RO, Kalsoom R, Quershi A. Histopathological review of partial and complete hydatidiform moles in a tertiary care hospital, Lahore. Pakistan. Biomedica 2011; 27(Jan.-Jun.):76-80.
3. Kalogiannidis I, Kalinderi K, Kalinderis M, Miliaras D, Tarlatzis B, Athanasiadis A. Recurrent complete hydatidiform mole: where we are, is there a safe gestational horizon? Opinion and mini-review. Journal of assisted reproduction and genetics 2018; 35(6):967-73.
4. Agrawal N, Sagtani RA, Budhathoki SS, Pokharel HP. Clinico-epidemiological profile of molar pregnancies in a tertiary care centre of Eastern Nepal: a retrospective review of medical records. Gynecologic Oncology Research and Practice 2015; 2(1):1-7.
5. Rezavand N, Seyedzadeh SA. Study of hydatiform mole frequency and some relative risk factors. Avicenna Journal of Clinical Medicine 2009; 16(3):27-32.
6. Merchant R, Gandhi G, Allahbadia GN. In vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection for male infertility. Indian Journal of Urology: IJU: Journal of the Urological Society of India 2011; 27(1):121.
7. Hershlag A, Paine T, Kvapil G, Feng H, Napolitano B. In vitro fertilization-intracytoplasmic sperm injection split: an insemination method to prevent fertilization failure. Fertility and sterility 2002; 77(2):229-32.

8. Kwon HE, Park EJ, Kim SH, Chae HD, Won HS, Kim CH, et al. A case of twin pregnancy with complete hydatidiform mole and coexisting fetus following IVF-ET. *Journal of assisted reproduction and genetics* 2002; 19(3):144-8.
9. Sebire NJ. Prenatal diagnosis and management of twin pregnancies complicated by a co-existing molar pregnancy. *Prenatal diagnosis* 2006; 26(4):373-94.
10. Pourali L, Ayati S, Vahidroodsari F, Javanmard M, Poursadrollah F. Incomplete molar pregnancy with live coexisting fetus: a case report. *Tehran University Medical Journal* 2014; 71(12):821-4.
11. Alpay V, Kaymak D, Erenel H, Cepni I, Madazli R. Complete hydatidiform mole and co-existing live fetus after intracytoplasmic sperm injection: a case report and literature review. *Fetal and pediatric pathology* 2021; 40(5):493-500.
12. Rao AR, Dafle K, Padmashri G, Rao DR, Sivakumar NC. Pregnancy outcome with coexisting mole after intracytoplasmic sperm injection: a case series. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2015; 8(3):178-81.
13. Dolapcioglu K, Gungoren A, Hakverdi S, Hakverdi AU, Egilmez E. Twin pregnancy with a complete hydatidiform mole and co-existent live fetus: two case reports and review of the literature. *Archives of gynecology and obstetrics* 2009; 279(3):431-6.
14. Pourali L, Vatanchi A, Ayati S, Hamidi A, Zarei AA. Molar twin pregnancy with a live coexisting triple X fetus: Case report. *Tehran University Medical Journal* 2018; 76(1):74-8.
15. Izadi-Mood N, Sarmadi S. Comparison of radiological and pathological results in gestational trophoblastic diseases. *Tehran University Medical Journal* 2013;71(6):356-62.
16. Ulug U, Ciray NH, Tuzlali P, Bahçeci M. Case report: Partial hydatidiform mole following the transfer of single frozen-thawed embryo subsequent to ICSI. *Reproductive BioMedicine Online* 2004; 9(4):442-6.