

Reporte de caso

Variabilidad fenotípica en la aplasia del conducto Mülleriano: un asunto de anomalías congénitas. A propósito de un caso **Phenotypic variability in Müllerian duct aplasia: a matter of congenital anomalies. About a case**

Victor Hugo Guapi Nauñay
victor_hg7@hotmail.com

Hospital General Provincial Luis G. Dávila-Tulcán. Ecuador

RESUMEN

La aplasia del conducto Mülleriano comprende un conjunto de malformaciones congénitas no debidas al azar en una persona. En la presente investigación se describió la amplia variabilidad fenotípica de la aplasia del conducto Mülleriano en una paciente de 23 años de edad, gracias a una exhaustiva anamnesis, confección del familiograma y examen dismorfológico. Se evaluaron los hallazgos clínico-radiológicos que comprenden amenorrea primaria, talla de 1.30 cm, mamas con areola y vello púbico grueso (TANNER IV), cifoescoliosis toracolumbar, hipoplasia bilateral de músculos tenares, agenesia de pulgares y falange media de dedo meñique derecho. Riñón izquierdo hipoplásico 6.1x3.2x3.9 cm exhibido en la TAC abdominal, el eco pélvico reportó un útero hipoplásico de 4x2 cm y ovarios displásicos, mientras que la radiografía de columna certificó la fusión de cuerpos vertebrales entre D2-3 y disminución de los espacios intervertebrales en D3-4 y D4-5. El cariotipo fue normal, 46, XX y ausencia del gen SRY. Se evidenció a través de la descripción del caso clínico hallazgos que dan una pauta de alta sospecha clínica que permite definir el diagnóstico en la consulta médica.

PALABRAS CLAVE: Malformaciones congénitas; Disgenesia gonadal; Amenorrea.

ABSTRACT

Müllerian duct aplasia comprises a set of congenital malformations not due to chance in a person. In the present investigation, the wide phenotypic variability of Müllerian duct aplasia was described in a 23-year-old patient, thanks to an exhaustive anamnesis, pedigree preparation and dysmorphological examination. Clinical-radiological findings were evaluated, including primary amenorrhea, size of 1.30 cm, breast with areola and thick pubic hair (TANNER IV), thoracolumbar cyphoscoliosis, bilateral hypoplasia of the thenar muscles, agenesia of the thumbs and middle phalanx of the right little finger. Hypoplasia left kidney 6.1x3.2x3.9 cm exhibited on the abdominal CT, the pelvic echo reported a hypoplasia uterus of 4x2 cm and dysplasia ovaries, while the column radiograph certified the fusion of vertebral bodies between D2-3 and decrease of the intervertebral spaces in D3-4 and D4-5. The karyotype was normal, 46, XX and absence of the SRY gene. It was evidence through the description of the clinical case findings that

give a pattern of high clinical suspicion that allows defining the diagnosis in the medical consultation.

KEYWORDS: Congenital abnormalities; Gonadal dysgenesis; Amenorrhea.

INTRODUCCIÓN

Las anomalías congénitas son también conocidas como defectos de nacimiento, enfermedades congénitas o malformaciones congénitas. Estos defectos se pueden definir como anomalías estructurales o funcionales que se producen durante la vida intrauterina y pueden ser identificadas antes de nacer, al nacer o más tarde en la vida reproductiva (Organización Panamericana de la Salud, 2015).

Se conoce en el mundo, que las anomalías congénitas afectan a uno de cada 33 lactantes y causan 3,2 millones de discapacidades al año. Se estima que unos 276,000 neonatos mueren dentro de las primeras 4 semanas de vida cada año, en todo el mundo, a partir de anomalías congénitas (Organización Mundial de la Salud, 2015a; World Health Organization, 2016b).

En las Américas, las enfermedades congénitas son la segunda causa de muerte en los niños menores de 28 días y de menos de 5 años (Organización Panamericana de la Salud, 2015).

En el Ecuador, las malformaciones congénitas están comprendidas entre las 17 primeras causas de mortalidad concerniente a enfermedades, con una tasa de 4,9 por cada 100 000 habitantes (Paz y Miño & López Cortés, 2014). La investigación realizada en Quito por Varas (1989), al parecer, es uno de los pocos informes en el cual constan resultados de cromosomopatías, estableció que el 2,12 % de 12 112 nacidos vivos estudiados presentaron malformaciones congénitas.

La aplasia del conducto Mülleriano, aplasia renal y displasia de somitas cervicotorácicos, descrita por primera vez por Ducan (1977), estableció un conjunto de malformaciones congénitas, no debidas al azar, en una misma persona (Stevenson, Hall, Everman, & Solomon, 2016).

Se denomina MURCS (Müllerian aplasia, Renal aplasia, Cervicothoracic Somite dysplasia) por sus siglas en inglés. (OMIM, 2017), al desorden del desarrollo, determinado en las pacientes por aplasia uterina con caracteres sexuales secundarios normales, hipoplasia renal unilateral y anomalías esqueléticas tipo fusión de vértebras, al margen de los rasgos fenotípicos clásicos, se presenta también alteración de los miembros superiores, asimetría facial, micrognatia entre otros. La agenesia Mülleriana tiene una prevalencia estimada de 1 de cada 4.000 a 10.000 mujeres (Committee on Adolescent Health Care, 2013).

La etiología de las anomalías Müllerianas aún es limitado, sin embargo, se han identificado mutaciones en el gen ANH, situado en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13.3) o en el gen AMHR2 (12q13). Estos genes, codifican la hormona antimülleriana (AMH) y la proteína AMH receptor tipo II, respectivamente. (Roy & Refetoff, 2016)

A partir de lo planteado, el objetivo de la presente investigación consiste en establecer hallazgos clínico-radiológicos de la aplasia del conducto Mülleriano, aplasia renal y displasia de somitas cervicotorácicos con la intención de brindar a los médicos de asesoramiento genético y médicos generales, conocimiento científico acerca de la amplia variabilidad fenotípica que pudiera presentarse a la hora de definir el diagnóstico en la consulta médica.

CASO CLÍNICO

Se trata de una paciente de sexo femenino de 23 años de edad, quien fue admitida por primera vez, en la consulta externa de Medicina Interna por epilepsia de tres años de evolución, con tratamiento anticonvulsivante, carbamacepina 200 mg VO QD.

Es la primera de dos hijas de una pareja sin historia de consanguinidad o endogamia, con ausencia de anomalías congénitas en la hermana. La historia familiar no registra datos relevantes. Se reconoció por primera vez cuando ella nació, displasia de cadera izquierda. En la niñez experimentó hipoprecimiento y culminó la instrucción secundaria.

Ella nunca presentó menarquia. Es remitida por el primer nivel de atención al servicio de consulta externa de Ginecología y Obstetricia por amenorrea primaria, donde realizan perfil hormonal con: FSH 7.7 mUI/mL, LH 21.3 mUI/mL y prolactina de 14 ng/mL; le prescriben progesterona 100 mg VO QD por diez días, con ausencia de sangrado menstrual pese al tratamiento indicado.

Al mes, la paciente es remitida a la consulta de Asesoramiento Genético por un supuesto síndrome de Turner, en esta consulta se realizó una exhaustiva anamnesis, confección del familiograma (Figura 1) y examen dismorfológico de la paciente, con los hallazgos a continuación descritos: talla 1.30 m, peso 43 kg, índice de masa corporal (BMI): 26.8 Kg/m²; tensión arterial: 106/98 mmHg, frecuencia cardíaca 99 latidos por minuto, y temperatura 36, 5 °C.

Fenotipo femenino de gran inteligencia; cráneo y cara: facies ligeramente tosca, frente amplia y alta; cejas arqueadas y anchas, párpados edematosos, corneas blancas; nariz: ancha con filtro nasal estrecho, pliegue nasolabial pronunciado; mejillas gruesas; boca: labios gruesos, regular oclusión y malposición de piezas dentarias; cuello: corto, cabello de implantación baja posterior, cifosis cervicotorácica; tórax: ligeramente corto y ancho con hombros amplios, vello axilar presente; mamas: con areola y papila forman un montículo secundario, TANNER IV; columna vertebral con lordosis toracolumbar; región inguinal: vello púbico más oscuro, comienza a rizarse, TANNER III.

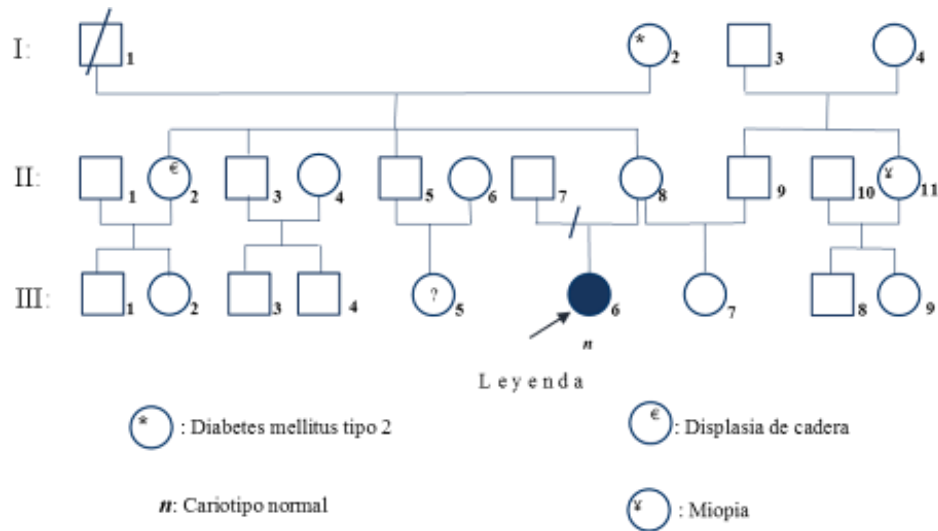


Figura 1. Familiograma de la paciente.

Fuente: caso del autor

Además, al examinar las manos de la paciente se observó que las eminencias tenares eran planas y ligeramente concavas, con mayor afectación la mano derecha. Los movimientos fueron sutilmente restringidos entre la primera y segunda falange, a predominio de la única articulación interfalángica del dedo meñique derecho.

Las eminencias hipotenares conservan el volumen normal, con agenesia de pulgares y falange de quinto dedo derecho, (Figura 2). Los pulsos radiales estaban ausentes con pulsos cubitales palpables, aunque eran no fuertes.

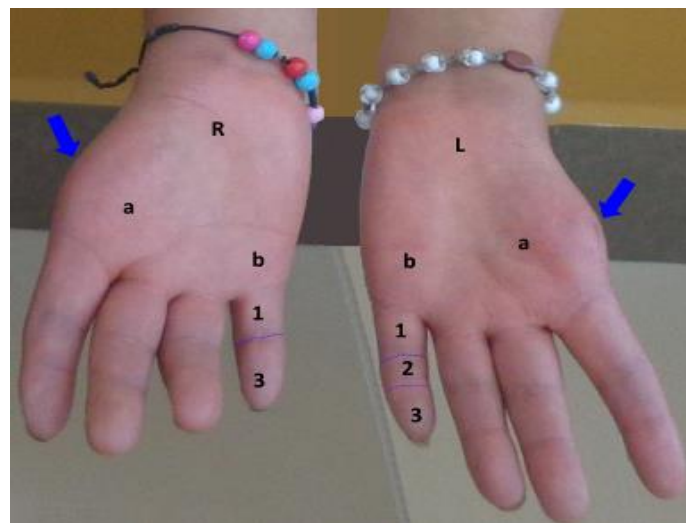


Figura 2. Vista palmar de las manos que exhibe agenesia de pulgares (flechas). (R) mano derecha, (L) mano izquierda; a, eminencia tenar; b, eminencia hipotenar; 1, falange proximal; 2, falange media; 3, falange distal.

Fuente: caso del autor

Recibido: enero 2018. **Aceptado:** marzo 2018
 Universidad Regional Autónoma de los Andes UNIANDES

Los pies se configuraron normalmente en apariencia externa, con volumen muscular normal, los pulsos pedios estuvieron conservados. A la deambulaci3n cojera izquierda no dolorosa.

La paciente es valorada por el departamento de Traumatologí, por la displasia de cadera, quienes manifiestan que no es procedente cirugí. Cardiologí manifiesta no evidenciar patologí cardíaca.

Como parte de los estudios de imagen, se exponen signos de escoliosis con ligera doble curva, en la columna cervicodorsal de convexidad izquierda y la columna dorsal dextroconvexa, con disminuci3n en la altura del muro anterior y medio de los cuerpos vertebrales a partir de D1 a 5, dando el aspecto de vértabras en cuña. Tambi3n, exhibe fusi3n de cuerpos vertebrales entre D2-3 y disminuci3n de espacios intervertebrales entre D3-4 y D4-5. (Figura 3)

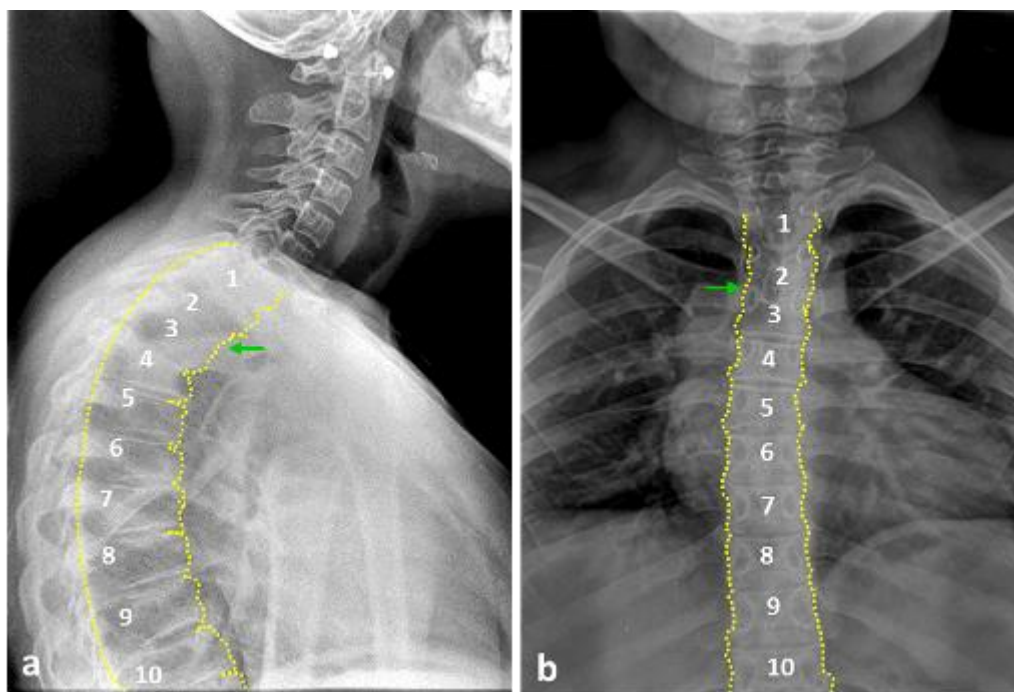


Figura 3. Radiografías de columna vertebral cervicodorsal. *a* Vista lateral que exhibe disminuci3n en la altura del muro vertebral anterior desde D1-5. *b* Vista anteroposterior con fusi3n (flecha) de cuerpos vertebrales en D2-3.

Fuente: caso del autor

Mientras que la radiografía de las manos exhibió ausencia de primer metacarpiano bilateral y falange media de quinto dedo derecho. Las radiografías de pies fueron normales. No fue posible la realizaci3n de eco Doppler arterial de las extremidades superiores por ausencia de operador. El eco pélvico: reporto útero hipoplásico que mide 4x2 cm, con endometrio de 0.29 mm y ovarios displásicos. (Figura 4)

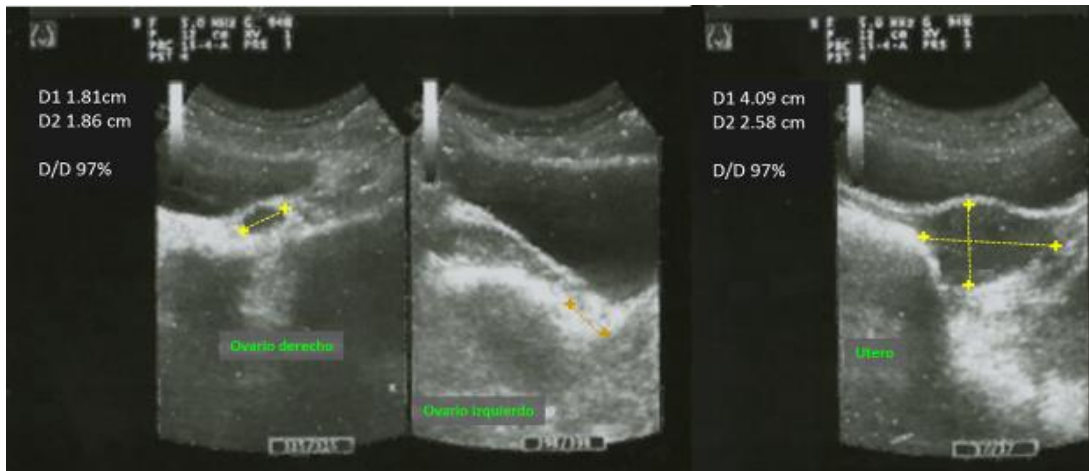


Figura 4. Eco pélvico de la paciente que exhibe útero hipoplásico.

Fuente: caso del autor

Entre tanto la TAC simple de abdomen confirmó la presencia de dos riñones, pero el riñón izquierdo hipoplásico de 6.1 x 3.2 x 3.9 cm con parénquima de 0.6 cm, sin signos de ureterohidronefrosis, ni litiasis. (Figura 5) Además se visualiza luxación congénita de ambas caderas y displasia acetabular severa.

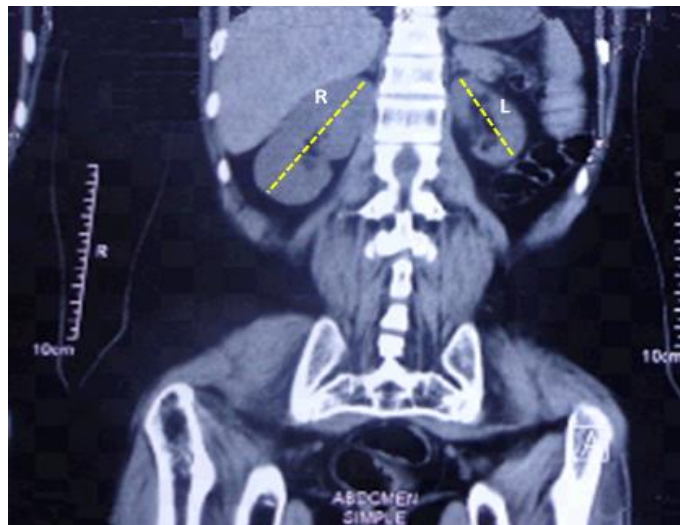


Figura 5. Exploración por imágenes de los riñones, TAC simple de abdomen. (R) riñón derecho, (L) riñón izquierdo.

Fuente: caso del autor

Los estudios de laboratorio reportan: hemograma y bioquímica normal, con TSH: 2,4 ug/dL y TSH: 1.1mUI/mL. La determinación de los niveles de AMH no fue posible realizar por baja condición económica de la paciente. El examen citogenético reporta un cariotipo femenino 46, XX. De otro lado el análisis molecular determinó la no presencia del gen SRY.

Recibido: enero 2018. **Aceptado:** marzo 2018
Universidad Regional Autónoma de los Andes UNIANDES

La paciente actualmente se encuentra en seguimiento y control en la consulta externa de Medicina Interna, Ginecología-Obstetricia y Asesoramiento Genético, existiendo un mayor grado de seguridad por parte de la paciente al tener un diagnóstico definitivo de asociación de MURCS y la programación del procedimiento quirúrgico que contempla la formación de una neovagina.

DISCUSIÓN

Los médicos de asesoramiento genético y médicos generales se encuentran cada vez con mayor frecuencia con el reto de establecer un diagnóstico, tarea nada fácil en las formas complejas, por ende, se hace necesario conocer y entender los aspectos relevantes de esta entidad clínica.

La amenorrea primaria se ha descrito en relación con la fusión de cuerpos vertebrales, generalmente en pacientes que presentan caracteres sexuales secundarios normales y cariotipo 46, XX (Patnaik, Brazile, Dandolu, & Ryan, 2015), tal como el presente caso. Sin embargo, este es el primer caso descrito en la localidad, mismo que fue delimitado por estudios de imagen y corroborado con el cariotipo realizado en sangre periférica, demostrando la necesidad de realizar estudios clínico-radiológicos y citogenéticos en los pacientes con anomalías congénitas asociadas con amenorrea primaria.

El conocimiento sobre la etiología de las anomalías Müllerianas aún es limitado. Sin embargo, se ha identificado dos genes recurrentes, el RBM8A y TBX6 que se encuentran en la región crítica para trastornos de los conductos Müllerianos (1q21.1 y 16p21.2) (Tewes A. C., y otros, 2015).

La agenesia de Müller es consecuencia del fracaso en el crecimiento embrionario durante la quinta y sexta semana de los conductos paramesonéfricos (o conductos de Müller), con la consecuente agenesia uterina y la parte superior del canal vaginal. Los ovarios, considerando el origen embriológico diferente, son normales en estructura y función, (Akhter, Begun, & Newaz, 2015; Ozekinci, y otros, 2015) tal como se describe en el presente caso.

La AMH es producida por las células granulosas de los folículos en crecimiento y parece inhibir el crecimiento de los folículos primordiales. Clínicamente, la AMH sérica puede ser un biomarcador útil de la reserva ovárica. Se han identificado mutaciones en el gen ANH, situado en el brazo corto del cromosoma 19 (19p13.3) o en el gen AMHR2 (12q13). Estos genes, codifican la proteína AMH y la proteína AMH receptor tipo II, respectivamente. (Roy & Refetoff, 2016)

Las pacientes con agenesia de Müller suelen presentar amenorrea primaria en la adolescencia, como se ha reportado anteriormente, también se ha informado que después de la disgenesia gonadal, la agenesia de Müller es la segunda causa más común de amenorrea primaria (Committee on Adolescent Health Care, 2013). En el examen físico, las pacientes con agenesia de Müller tienen altura normal, al igual que los caracteres sexuales secundarios, vello corporal y genitales externos, como en el caso aquí

presentado se evidenció mamas en TANNER IV y el vello púbico en TANNER III. (Kliegman, Stanton, Schor, Geme, & Behrman, 2012)

La asociación de MURCS suele presentarse con anomalías esqueléticas, tipo fusión vertebral. En este caso se encontró fusión de cuerpos vertebrales en D2-3, además de hipoplasia de músculos tenares y agenesia de pulgares, hallazgo clínico raro, que forma parte de la variabilidad fenotípica (Gardner, Umstad, & Hale, 2007; Tan, Whitelaw, & Savarirayan, 2007). Las pacientes que presentaron mayor severidad del cuadro clínico han sido renombradas como asociación de MURCS-plus (OMIM, 2017).

En el planteamiento del diagnóstico diferencial (Tabla 1) debería considerarse entre las primeras opciones, patologías cromosómicas con mayor prevalencia, como el síndrome de Turner, sin perder de vista los trastornos con patrón de herencia monogénico.

Características	TURNER	MURCS	S. MRKH*	S. Kallman
Herencia	cromosómico	esporádica	autosómica dominante	ligada al cromosoma X
Disgenesia del conducto Mülleriano	si	si	si	si
Agenesia renal	si	unilateral	rara vez	unilateral
Fusión vertebral	no	si	no	no
Discapacidad intelectual	no	no	no	no
Talla baja	si	si	no	no
Cuello corto	si	no	no	no
Amenorrea	primaria	primaria	primaria	primaria
Caracteres sexuales secundarios	ausentes	normales	normales	ausentes
Sordera	no	posiblemente	rara vez	no
Anosmia	no	no	no	si
Hipoplasia de músculos tenares	no	rara vez	rara vez	no
Agenesia de pulgares	no	si	no	no
Nivel de LH/FSH	disminuido	normal	normal	disminuido
Cariotipo	45,X0	46,XX	46,XX	46,XX

*Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser

Tabla 1. Hallazgos fenotípicos y estado citogenético de la disgenesia del conducto Mülleriano en el diagnóstico diferencial de la asociación de MURCS

Fuente: Gardner, Sutherland, & Shaffer, 2014; Lyons, Crandall, & del Campo, 2013; Nussbaum, McInnes, & Willard, 2016; Roy & Refetoff, 2016

Recibido: enero 2018. **Aceptado:** marzo 2018
 Universidad Regional Autónoma de los Andes UNIANDES

La asociación de MURCS tiene cierta superposición en relación con la asociación de VACTER (Vertebral defects, Anal atresia, Cardiac defects, Tracheoesophageal fistula with Esophageal atresia, Renal displasia) por sus siglas en inglés, con especial énfasis en anomalías esqueléticas y renales (Lyons, Crandall, & Del Campo, 2013), la hipoplasia tenar y agenesia de pulgares en el presente caso puede deducirse como una anomalía radial, cuyos grados más severos son un hallazgo clásico en la asociación de VACTER.

CONCLUSIONES

Se hizo evidente por intermedio de la descripción del caso clínico, que la amplia variabilidad fenotípica de la aplasia del conducto Mülleriano, aplasia renal y displasia de somitas cervicotorácicos, debe ser delimitada por estudios de imagen y corroborada con el cariotipo realizado en sangre periférica.

Dichos hallazgos permiten establecer, que estos pudieran dar una pauta de alta sospecha que permita definir el diagnóstico en la consulta médica.

REFERENCIAS

- Akhter, N., Begun, B., & Newaz, M. (July de 2015). The MURCS Association: Mullerian Duct Aplasia, Renal Hypoplasia and Cervicothoracic Somite Dysplasia-A Case Report. *Mymensingh Medical Journal*, 24(3), 600-605. Recuperado el 14 de 01 de 2018, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26329962>
- Committee on Adolescent Health Care. (May de 2013). Committee opinion. N°562: Müllerian Agenesis: Diagnosis, Management, and Treatment. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*, 121(5), 1134-1137. doi:10.1097/01.AOG.0000429659.93470.ed.
- Ducan, P. A. (1977). Embryologic pathogenesis of renal agenesis associated with cervical vertebral anomalies (Klippel Feil phenotype). *Birth Defects*, 13(3D), 91. Recuperado el 15 de enero de 2018, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/922144>
- Gardner, R. M., Umstad, M., & Hale, L. (October de 2007). MURCS and thenar hypoplasia. *Clinical Dysmorphology*, 16(4), 275-276. doi:10.1097/MCD.0b013e32825ea677
- Kliegman, R., Stanton, B., Schor, N., Geme, J., & Behrman, R. (2012). *Nelson. Tratado de Pediatría* (diecinueve ed., Vol. 1). España: Elsevier.
- Lyons, J. K., Crandall, J. M., & Del Campo, C. M. (2013). *Recognizable patterns of human malformation* (Seventh ed.). Philadelphia: Elsevier.
- OMIM. (28 de 12 de 2017). Obtenido de Online Mendelian Inheritance in Man: https://www.omim.org/search/?index=entry&sort=score+desc%2C+prefix_sort+desc&start=1&limit=10&search=601076

- Organización Mundial de la Salud. (2015). *Anomalías congénitas*. Organización Mundial de la Salud, Centro de prensa. Washington DC: OMS. Recuperado el 7 de febrero de 2018, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>
- Organización Panamericana de la Salud. (2015). *Las anomalías congénitas son la segunda causa de muerte en los niños menores de 5 años en las Américas*. OPS, Centro de prensa. Washington DC: OPS. Recuperado el 10 de 2 de 2018, de http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=10487:2015-anomalias-congenitas-segunda-causa-muerte-ninos-menores-5-anos-americas&Itemid=1926&lang=es
- Organización Panamericana de la Salud. (2015). *Malformaciones congénitas*. Nicaragua: OPS. Recuperado el 14 de febrero de 2018, de http://www.paho.org/nic/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=datos-y-estadisticas&alias=711-boletin-informativo-malformaciones-congenitas&Itemid=235
- Ozekinci, M., Akar, M. E., Senol, y., Ozdem, S., Uzum, G., Daloglu, A., & Ongut, G. (2015). Comparison of markers of ovarian reserve between patients with complete müllerian agenesis and age-matched fertile and fertile controls. *American Society for Reproductive Medicine*. Recuperado el 20 de febrero de 2018
- Patnaik, S., Brazile, B., Dandolu, V., & Ryan, P. (January de 2015). Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser (MRKH) syndrome: A historical perspective. *Gene*, 555(1), 33-40. doi:10.1016/j.gene.2014.09.045
- Paz y Miño, C., & López Cortés, A. (2014). *Genética Molecular y citogenética humana*. Qito: Yachay Ep. Recuperado el 5 de 01 de 2018, de <http://www.udla.edu.ec/pdf/librogenetica/librogeneticamolecular.pdf>
- Roy , W., & Refetoff, S. (2016). *Genetic diagnosis of endocrine disorders* (Second edition ed.). London: Elsevier.
- Stevenson , R., Hall, J., Everman, D., & Solomon, B. (2016). *Human malformations and related anomalies* (Third edition ed.). New York, United States of America: Oxford University Press.
- Tan, T., Whitelaw, C., & Savarirayan, R. (2007). A patient with Mullerian abnormalities, renal dysplasia, cervical spine fusion, cataracts and intellectual disability: MURCS-plus? *Clinical Dysmorphology*, 16(4), 271-273. doi:10.1097/MCD.0b013e32827425d2
- Tewes, A. C., Rall, K. K., Romer, T., Hucke, J., Kapczuk, K., Brucker, S., . . . Ledig, S. (May de 2015). Variations in RBM8A and TBX6 are associated with disorders of the Müllerian ducts. *Fertility and Sterility*, 103(5), 1313-1318. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.02.014

- Tewes, A.-C., Rall, K. K., Römer, T., Hucke, J., Kapczuk, K., Brucker, S., . . . Ledig, S. (May de 2015). Variations in RBM8A and TBX6 are associated with disorders of the müllerian ducts. *Fertility and Sterility*, 103(5), 1313-1318. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.02.014.
- Varas, C. (1989). *Malformaciones congénitas en recién nacidos y estudio cromosómico en polimalformados*. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Quito: PUCE.
- World Health Organization. (2016). *Congenital anomalies*. World Health Organization, Media centre. Washington DC: OWH. Recuperado el 25 de febrero de 2018, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/>