PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

DISERTACIÓN DE GRADO

TEMA:

"ESTUDIO DE CASO: PACIENTE FEMENINA DE 5 AÑOS DE EDAD CON SÍNDROME DE MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER (MRKH). CITOGEN, HOSPITAL METROPOLITANO. QUITO - ECUADOR"

AUTOR PRINCIPAL:

DAVID RAFAEL MEDINA VALENCIA

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. MÓNICA XIMENA RUIZ FLORES, MSc

2022

AUTORÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Yo, DAVID RAFAEL MEDINA VALENCIA, con cédula de identidad número 0202398152, egresado de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, en relación con el Trabajo de titulación presentado para la obtención del título de Médico Cirujano, declaro que asumo la originalidad de dicho trabajo, entendida en el sentido de que no se ha utilizado fuentes sin citarlas apropiadamente.

Atentamente,



DAVID RAFAEL MEDINA VALENCIA

CI: 0202398152

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación me lo dedico a mi mismo. Para aquel niño que alguna vez tuvo sueños infantiles truncados, hasta el hombre en el que me he convertido ahora con muchos más sueños que antes. Tantos años de esfuerzo y sacrificio tienen su recompensa.

Durante mucho tiempo he tenido una voz en mi cabeza diciéndome que no podría lograrlo, pero ahora se que este trabajo y más puedo conseguirlo si me arriesgo y tomo las oportunidades. No solo me hizo dar cuenta de lo orgulloso que estoy de mi mismo, sino también que puedo lograr lo que me proponga, aunque no reciba el apoyo suficiente.

Quiero que cada vez que me de un bajón pueda recordar estas palabras y este trabajo y así darme cuenta de que, sin necesidad de cumplir las expectativas de otras personas, podré salir adelante en esta rama como en cualquier otra.

Rafael, nunca olvides quién eres, tus valores, de donde vienes y quien eres ahora.

AGRADECIMIENTO

A mi Directora de Tesis quien, a más de su exigencia y del compartir un poco de su día a día conmigo, me ha tenido toda la paciencia del mundo para poder realizar esta investigación, la cual espero ayude a personas que, como ella y yo, estan en busca del conocimiento.

A mis mejores amigos, Alysson Urrea, Daniela Baque y Alex Mosquera; quienes no supieron juzgarme desde que me conocieron, quienes me aceptaron por quien soy, quienes han sabido llamarme la atención y con quienes sé que puedo contar en mi futuro para marcar nuevas aventuras juntos.

A mi compañero de vida, Daniel Arcos, aquel ser humano especial que me ha brindado su apoyo hasta altas horas de la madrugada, con quien aprendí que no estoy solo o que soy raro, quien me ha enseñado lo increíble que soy y con quien sé que quiero escribir una historia a mi lado.

A mi mascota, Kiara quien, pese a no poder comunicarse, es fiel y estuvo ahí cuando ya no le hallaba sentido a mi vida y quien fue parte muy importante de mi recuperación.

Al arte, Teatro y Danza, que me permitió poder expresar mis sentimientos, abrir nuevos caminos, conocer mis talentos y poder mejorar mis habilidades interpersonales.

A mis padres y hermana, por haberme brindado su apoyo económico incondicional para poder alcanzar mis metas, un título universitario y ser alguien en la vida.

TABLA DE CONTENIDOS

JUSTIFICACIÓN **1**
TÍTULO **2**
RESUMEN **3**
OBJETIVOS **7**
LISTA DE ABREVIATURAS **8**
INTRODUCCIÓN **9**

CAPÍTULO I **11**
MARCO TEÓRICO 11
1.1. Embriología del tracto reproductor femenino 11
1.1.1. Determinación del sexo cromosómico 11
1.1.2. Desarrollo inicial del embrión 12
1.1.3. Formación de las capas germinativas 15
1.1.4. Desarrollo del aparato genital 17
1.1.5. Diferenciación gonadal femenina 19
1.1.6. Desarrollo del aparato reproductor femenino 24

CAPÍTULO II **27**
MALFORMACIONES MÜLLERIANAS 27
2.1. Definición 27
2.2. Epidemiología 27
2.3. Clasificación 28
2.3.1. *Sociedad Americana de Fertilidad (AFS)* 28
2.3.2. *Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE)* 28
2.3.3. *Consenso Anomalías Uterinas Congénitas (CONUTA)* 29
2.4. Diagnóstico 32
2.5. Tratamiento 34

CAPÍTULO III 35
GENES INVOLUCRADOS EN LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL 35
3.1. INTRODUCCIÓN 35

3.2. REORDENAMIENTO GENÉTICO....35
3.2.1. Región cromosómica 1q21.1....37
3.2.2. Región cromosómica 16p11.2....38
3.2.3. Región cromosómica 17q12....39
3.2.4. Región cromosómica 22q11.21....39
3.2.5. Región cromosómica Xp22....40
3.3. GENES RELACIONADOS CON EL DESARROLLO ALTERADO....41
3.3.1. Gen GREB1L (18q11.1–2)....41
3.3.2. Gen HNF1B (17q12)....42
3.3.3. Genes HOXA (7, 9, 10, 11, 13)....43
3.3.4. Gen ITIH5 (10p14)....45
3.3.5. Gen LHX1 (17q12)....46
3.3.6. Gen SHOX (Xp22.33)....46
3.3.7. Gen TBX6 (16p11.2)....47
3.3.8. Gen WNT4....47
3.3.9. Gen WNT7A/9B (17q21.32)....48
3.4. OTROS GENES INVOLUCRADOS....49

CAPÍTULO IV....50
SÍNDROME DE MAYER-ROKITANSKI-KÜSTER-HAUSER....50
4.1. Definición....50
4.2. Epidemiología....51
4.3. Etiología....51
4.4. Variantes Anatómicas....52
4.5. Manifestaciones Clínicas....54
4.6. Diagnóstico....55
4.7. Tratamiento....57
4.7.1. *Manejo No Quirúrgico*....58
4.7.2. *Manejo Quirúrgico*....59
4.7.3. *Gestación Subrogada*....69
4.7.4. *Manejo Psicosocial*....71
4.8. Diagnóstico Diferencial....72
4.8.1. *Atresia Vaginal Aislada*....73

4.8.2. *Defectos de WNT4* 75
4.8.3. *Sd. de Insensibilidad Androgénica* 79
4.8.4. *Himen Imperforado*.....82
4.8.5. *Similitudes con SMRKH tipo II (MURCS)*.....84

CAPÍTULO V **89**
REPORTE DEL CASO CLÍNICO 89
5.1. Anamnesis 89
5.2. Examen Físico 93
5.3. Exámenes Complementarios 95
5.4. Árbol Genealógico.....96

DISCUSIÓN.....**97**
LIMITACIONES.....**102**
CONCLUSIONES **103**
RECOMENDACIONES **104**

ANEXOS.....**105**
BIBLIOGRAFÍA **110**

TABLAS

Tabla Nº1. Capas germinativas y estructuras a las que dan origen **16**

Tabla Nº2. Estructuras originadas por la diferenciación gonadal.....**19**

Tabla Nº3. Clasificación de las alteraciones müllerianas de acuerdo a la ESHRE **29**

Tabla Nº4. Mutaciones genéticas reportadas en el síndrome MRKH **38**

Tabla Nº5. Genes involucrados reportados en el síndrome MRKH.....**41**

Tabla Nº6. Diferencias entre SMRKH tipo I y tipo II o MURCS.....**53**

Tabla Nº7. Resumen de signos y síntomas encontrados en SMRKH.....**54**

Tabla Nº8. Resumen de técnicas reconstructivas vaginales conocidas **68**

Tabla Nº9. Diagnósticos diferenciales de SMRKH.....**72**

Tabla Nº10. Similitudes y diferencias de SMRKH con VACTERL y FAV **86**

FIGURAS

Figura Nº1. Segmentación del cigoto y formación del blastocisto.....**12**

Figura Nº2. Esquema del blastocisto durante la primera semana.....**13**

Figura Nº3. Origen de los tejidos embrionarios en el disco bilaminar.....**14**

Figura Nº4. Esquema del blastocisto implantado en la segunda semana **15**

Figura Nº5. Desarrollo del disco embrionario trilaminar en la tercera semana.....**16**

Figura Nº6. Formación de la cresta urogenital.....**17**

Figura Nº7. Diferenciación gonadal del embrión.....**20**

Figura Nº8. Factores involucrados en el desarrollo ovárico.....**21**

Figura Nº9. Vía de señalización WNT4/β-catenina y RSPO1 .....**22**

Figura Nº10. Esquema de ovogénesis en el ovario.....**23**

Figura Nº11. Desarrollo inicial del tracto reproductor femenino.....**24**

Figura Nº12. Desarrollo final del tracto reproductor femenino.....**25**

Figura Nº13. Estructuras vestigiales de los conductos mesonéfricos **26**

Figura Nº14. Clasificación de las alteraciones müllerianas de acuerdo a la AFS **28**

Figura Nº15. Asociación de anomalías müllerianas de la AFS con ESHRE **31**

Figura Nº16. Mutaciones en los cromosomas más involucrados en SMRKH **36**

Figura Nº17. Objetivos de las nuevas investigaciones sobre síndrome MRKH **40**

Figura Nº18. Interrelaciones genéticas existentes en el síndrome MRKH **41**

Figura Nº19. Rol de los genes HOXA en el desarrollo mülleriano **44**

Figura Nº20. Mutaciones conocidas del gen WNT4 ..... **48**

Figura Nº21. Diferencias anatómicas con SMRKH **50**

Figura Nº22. Creación de una apertura vaginal transversal retrohimeneal **59**

Figura Nº23. Disección interna creada en el peritoneo en espacio retrovesical **60**

Figura Nº24. Neovagina creada a base de tracción del peritoneo **61**

Figura Nº25. Resultado de neovagina anatómica por tracción del peritoneo **62**

Figura Nº26. Creación de neovagina según McIndoe **63**

Figura Nº27. Neovagina creada mediante colon sigmoide **65**

Figura Nº28. Neovagina horizontal creada según Williams **66**

Figura Nº29. Esquemas gráficos de reconstrucción neovaginales **69**

Figura Nº30. Esquema de fertilización in vitro para gestación subrogada **70**

Figura Nº31. Esquema de atresia y agenesia vaginal **74**

Figura Nº32. Variaciones en la actividad y función del gen WNT4 ..... **76**

Figura Nº33. Diferencias entre Sd. de SERKAL y un feto normal a las 19 semanas **78**

Figura Nº34. Estructura del gen y proteína del receptor de andrógenos **79**

Figura Nº35. RMN de paciente pediátrica con Sd. de Insensibilidad Androgénica **81**

Figura Nº36. Himenotomía e himenoplastía en paciente con himen imperforado **83**

Figura Nº37. Diagrama de flujo de diagnóstico y manejo del SMRKH **88**

JUSTIFICACIÓN

El Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) es una condición poco frecuente que afecta al tracto genital femenino. En su etiología se describen múltiples factores genéticos y ambientales, tomados en consideración como los causantes de la falla en el desarrollo de estructuras müllerianas. Este síndrome se caracteriza por presentar amenorrea conjuntamente con alteraciones estructurales en útero, vagina y en muy pocos casos se acompaña de alteraciones extragenitales. Por todas estas alteraciones, esta patología afecta de manera importante la calidad de vida de las pacientes.

Se han mencionado también repercusiones de tipo psicosociales como son la presencia de ansiedad y/o depresión debido a la enfermedad y/o a las expectativas de tratamiento. Considerando que la primera línea de tratamiento del síndrome consiste en la implementación de técnicas quirúrgicas como no quirúrgicas.

Este estudio aportará información valiosa para comprender de mejor manera el síndrome MRKH, sus variantes anatómicas, sus manifestaciones clínicas, su diagnóstico oportuno y su pronóstico. Además que, al ser estudiado en una paciente pediátrica quien tuvo un diagnóstico precoz, sea posible desarrollar un manejo individualizado e integral y poder brindar recomendaciones que incidan de manera positiva a mejorar la calidad de vida de la paciente y su familia.

TÍTULO:

Estudio de caso: Paciente femenina de 5 años de edad con Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH). CitoGen, Hospital Metropolitano. Quito - Ecuador.

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características clínicas, genéticas, criterios diagnósticos, manejo integral y pronóstico de una paciente pediátrica con Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

Introducción: El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser es una anomalía congénita rara de etiología genética que se presenta en pacientes femeninas con cariotipo normal, 46,XX, caracterizado por agenesia uterina y de los dos tercios superiores de la vagina. Este síndrome puede presentarse de manera aislada o asociada a otras malformaciones entre las que destacan las renales, cardíacas, auditivas y/o esqueléticas. Dentro de la literatura se describen un amplio espectro de posibles genes involucrados como: HNF1B (17q12), LHX1 (17q12), SHOX (Xp22.33), TBX6 (16p11.2), ITIH5 (10p14), WT1 (11p13), PAX2 (10q24), HOXA7 (7p21-14), HOXA13 (7p15-14), PBX1 (1q23.3). El diagnóstico se realiza a través de la revisión clínica, análisis citogenético, genómico y estudios de imagen. El tratamiento para esta patología puede ser quirúrgico o no quirúrgico y además debe incluir un equipo multidisciplinario para el manejo integral físico, psicológico y familiar.

Caso Clínico: Paciente femenina de 5 años 6 meses de edad producto de la primera gesta de una hermandad de tres, padres sin consanguinidad o endogamia. A los 2 años de edad se detectó foramen oval permeable con cardiopatía acianótica; a los 3 años, absceso intrabdominal onfalomesentérico que fue corregido quirúrgicamente, durante este procedimiento se evidencia la ausencia de útero y anexos. Los datos del árbol genealógico indican muerte súbita a los quince días de edad de su hermana menor; en la familia materna hay antecedentes de escoliosis congénita en parientes de segundo y tercer grados;

los abuelos paternos son parientes de tercer grado. El examen físico muestra datos antropométicos acordes a su edad y sexo, leve asimetría talla-brazada, simetría de segmentos corporales, cuello corto, tórax ancho, manos con dedos anchos, braquidactilia de quintos dedos, rodillas prominentes, ligero aumento de la concavidad de las piernas, pies anchos, ausencia de arcos plantares y genitales externos femeninos normales.

La ausencia de útero y anexos encontrada durante el procedimiento quirúrgico permitió el diagnóstico precoz de síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser y la referencia a Genética, donde se solicita como estudio complementario y para descartar otras patologías, un estudio cromosómico en sangre periférica, el cual muestra un resultado 46,XX, es decir un cariotipo femenino normal.

Discusión: El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser se determina la mayor parte de veces por la ausencia de menarquia en adolescentes, también puede sospecharse en esta etapa de vida por alteraciones genitourinarias asociadas a problemas renales, cardíacos, auditivos y/o esqueléticos. El diagnóstico en etapas pediátricas es muy raro por lo cual no hay muchos reportes existentes de pacientes infantiles. En el caso que estoy presentando, el hallazgo fue incidental lo cual permitió una diagnosis precoz que posibilitó el inicio temprano del manejo integral.

Palabras claves: Agenesia uterina, amenorrea, aplasia mülleriana, conductos de Müller, síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser o MRKH, tipo I, tipo II.

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical and genetic characteristics, diagnostic criteria, integral management and prognosis of a pediatric patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome.

Introduction: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome is a rare congenital anomaly of genetic etiology that occurs in female patients with normal karyotype, 46,XX, characterized by uterine agenesis and the upper two thirds of the vagina. This syndrome can occur isolated or associated with other malformations, including renal, cardiac, auditory and/or skeletal ones. Within the literature, a wide spectrum of possible genes involved are described, such as: HNF1B (17q12), LHX1 (17q12), SHOX (Xp22.33), TBX6 (16p11.2), ITIH5 (10p14), WT1 (11p13), PAX2 (10q24), HOXA7 (7p21-p14), HOXA13 (7p15-p14), PBX1 (1q23.3). Diagnosis is made through clinical examination, genomic analysis and imaging studies. Treatment for this pathology can be surgical or non-surgical and must also include a multidisciplinary team for integral physical, psychological and family management.

Clinical Case: Female patient of 5 years 6 months old, born from the first pregnancy of a brotherhood of three, parents without consanguinity or inbreeding. At 2 years of age, a patent foramen ovale with acyanotic heart disease was detected; at 3 years, intra-abdominal omphalomesenteric abscess that was surgically corrected, during this procedure was evident the absence of uterus and adnexa. The family tree data indicate sudden death at fifteen days of age of her younger sister; in the maternal family there is a history of congenital scoliosis in second and third degree relatives; paternal grandparents are third-degree relatives. Physical examination revealed normal anthropometry data

according to her age and sex, slight height-braid asymmetry, symmetry of body segments, short neck, wide chest, hands with wide fingers, brachydactyly of the fifth fingers, prominent knees, slight increase in the concavity of the legs, wide feet, absence of plantar arches and normal female external genitalia.

The absence of uterus and adnexa found during the surgical procedure allowed the early diagnosis of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome and the referral to Genetics, where a chromosomal study in peripheral blood is requested as a complementary study and to rule out other pathologies, which shows a 46,XX result, that is, a normal female karyotype.

Discussion: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome is determined most of the time by the absence of menarche in adolescents, it can also be suspected in this stage of life due to genitourinary alterations associated with renal, cardiac, auditory and/or skeletal problems. Diagnosis in pediatric stages is very rare, which is why there are not many existing reports of pediatric patients. In the case that I am presenting, the finding was incidental, which allowed an early diagnosis that enabled the early start of comprehensive management.

Keywords: Uterine agenesis, amenorrhea, Müllerian aplasia, müllerian ducts, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome or MRKH, type I, type II.

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar las características clínicas, genéticas, criterios diagnósticos, manejo integral y pronóstico en esta paciente pediátrica con síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

Objetivos Específicos

- Establecer los factores y mecanismos reguladores del desarrollo sexual embriológico normal del tracto reproductor femenino vs un desarrollo patológico.
- Esclarecer los factores y mecanismos reguladores de desarrollo puberal normal vs un desarrollo puberal patológico en los pacientes con sospecha de síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.
- Determinar la historia natural, el manejo integral y pronóstico en esta paciente pediátrica con síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.
- Mencionar las posibles repercusiones biopsicosociales y emocionales en esta paciente con síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

LISTA DE ABREVIATURAS

BMP4: Proteína morfo genética ósea 4 (Gen codificador de proteínas)

BMP7: Proteína morfo genética ósea 7 (Gen codificador de proteínas)

EMX2: Gen Homeobox de espiráculo vacío (Gen codificador de proteínas)

HNF1B: Factor nuclear de hepatocitos-1-beta (Factor de transcripción)

HOXA7: Proteína Humana Hox-A7 (Gen codificador de proteínas)

HOXA13: Proteína Humana Hox-A13 (Gen codificador de proteínas)

ITIH5: Inhibidor de inter-alfa-tripsina de cadena pesada 5 (Gen codificador de proteínas)

LHX1: LIM Homeobox 1 (Gen codificador de proteínas)

MRKH: Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

MURCS: Aplasia mülleriana, aplasia renal y displasia de los somitas cervicotorácicos

PAX2: Gen de caja emparejada 2 (Gen codificador de proteínas)

PAX8: Gen de caja emparejada 8 (Gen codificador de proteínas)

PBX1: PBX Homeobox 1 (Gen codificador de proteínas)

SMRKH: Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

SHOX: Gen Homeobox de baja estatura (Gen codificador de proteínas)

TBX6: Factor de transcripción T-Box 6 (Gen codificador de proteínas)

WNT9B: Gen miembro de la familia WNT 9B (Gen codificador de proteínas)

WT1: Factor de transcripción WT1 (Gen codificador de proteínas)

INTRODUCCIÓN

Los defectos congénitos del desarrollo, son definidos por la Organización Mundial de la Salud como aquellas anomalías estructurales, trastornos de su función o alteraciones metabólicas, que ocurren en un feto durante el embarazo y que pueden ser detectables durante el mismo, posteriormente durante el parto, en la etapa extrauterina e inclusive en la vida adulta como hallazgo incidental. Generalmente estas malformaciones congénitas no tienen una etiología en común establecida por lo que representan el 50% del total; sin embargo, se asocian muchos factores tanto ambientales y genéticos para su presentación (OMS, 2020).

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser se caracteriza por una alteración en el desarrollo de los conductos de Müller que puede presentarse solamente con agenesia úterovaginal o en conjunto con otras malformaciones. Aunque el porcentaje de aparición de anomalías müllerianas sea significativamente menor (<5%) aún no se logra comprender del todo su verdadera causa (Pérez Agudelo, 2007); sin embargo, los estudios han demostrado que su principal etiología radica en su origen genético.

Es necesario tomar en cuenta ciertos puntos importantes al momento de hacer una investigación de este síndrome, como lo son la embriología del tracto genital femenino y los factores que desencadenan el desarrollo sexual femenino normal para después tener las herramientas de comprensión de su patología. Además, considerando la etiología de este síndrome, se puede hacer una revisión de los posibles desencadenantes genéticos o, a su vez, explicar de mejor manera qué rol desempeñan estos genes en la señalización y/o el papel que cumplen dentro del desarrollo sexual femenino.

Muchas de las pacientes, que acuden donde un profesional de la salud, ya han desarrollado caracteres sexuales secundarios y su principal preocupación resulta ser la ausencia de sus

ciclos menstruales; sin embargo, hay poca información recolectada sobre el diagnóstico de este síndrome en edades pediátricas, por lo cual es imprescindible analizar el impacto que esto causa para mejorar y optimizar cada vez más su enfoque diagnóstico precoz y manejo integral.

Para poder abordar este tema, se ha seleccionado un caso clínico de la patología en cuestión, por lo que es necesario tomar en cuenta las diferentes esferas en las que se encuentran las pacientes que poseen dicha enfermedad, debido a que esto tendrá una repercusión directa en su calidad de vida y tendrá un impacto en su ámbito social y familiar.

CAPÍTULO I

MARCO TEÓRICO

1.1. Embriología del Tracto Reproductor Femenino

Es necesario comprender varios de los procesos que nos llevan hacia la diferenciación sexual femenina tanto cromosómica como embriológica por lo que se expondrá en breves rasgos lo más importante de cada uno de ellos.

1.1.1. Determinación del sexo cromosómico

Todo inicia con la fecundación en la que cada célula sexual aporta con un número haploide de cromosomas formando un cigoto.

El espermatozoide deberá recorrer su trayecto desde el canal vaginal hasta la porción ampular de la trompa de Falopio, el cual está determinado por factores, tales como:

- Señales químicas o de temperatura liberadas por el óvulo.
- Progesterona que se une a canales específicos en el espermatozoide.
- Iones de calcio que permiten la propulsión al espermatozoide.

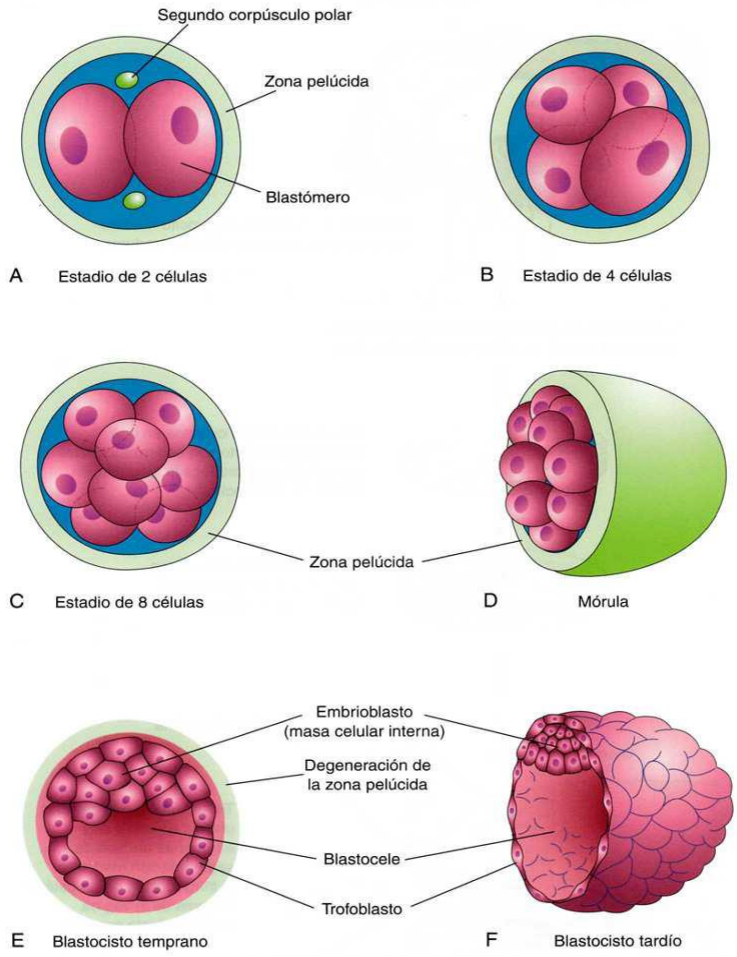
Luego de la fusión de los gametos se producen los siguientes fenómenos:

- Terminación de meiosis I y meiosis II en el óvulo.
- Restablecimiento del número diploide de cromosomas.
- Determinación del sexo cromosómico femenino o masculino con cariotipos 46,XX y 46,XY respectivamente.

1.1.2. Desarrollo inicial del embrión

Una vez formado el cigoto se inicia las divisiones mitóticas del mismo. Se forma el blastómero y posteriormente la mórula cubierta aun por la zona pelúcida. Esta continuará su recorrido hacia el útero para su implantación (Moore, 2016).

Figura Nº1. Segmentación del cigoto y formación del blastocisto



Tomado de Moore, K. (2016). Embriología clínica. 10ma Edición. México: Nueva Editorial Interamericana S.A de C.V.

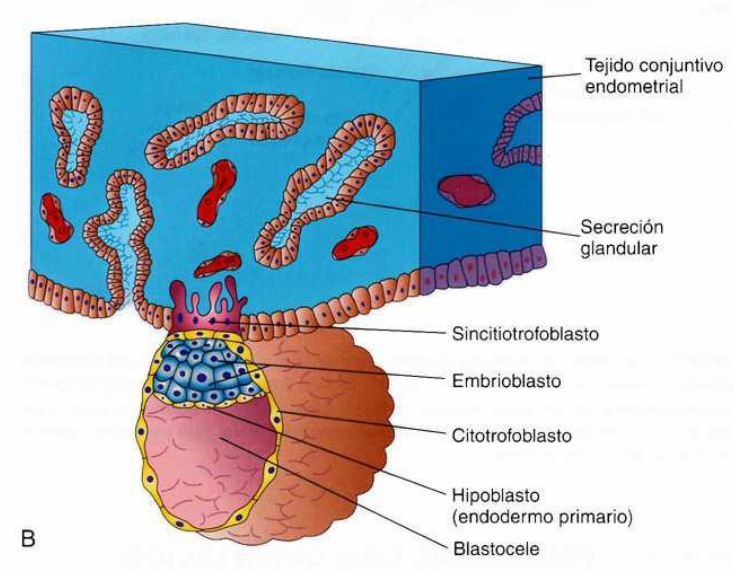
En este momento, y durante la primera semana de desarrollo embrionario, comienza la diferenciación celular. Se forma el blastocele con dos zonas: las células externas que conforman el trofoblasto y las internas formando el embrioblasto (Moore, 2016).

El blastocisto se nutre de las secreciones de las glándulas uterinas y se implanta en el endometrio. En este momento el trofoblasto sufre una diferenciación celular en dos grupos:

- Una zona interna o citotrofoblasto
- Una zona externa o sincitiotrofoblasto invasivo

Y, por último, el embrioblasto sufre cambios morfológicos desarrollando el epiblasto y el hipoblasto, o lo que es lo mismo, el disco embrionario bilaminar (Moore, 2016).

Figura Nº2. Esquema del blastocisto durante la primera semana

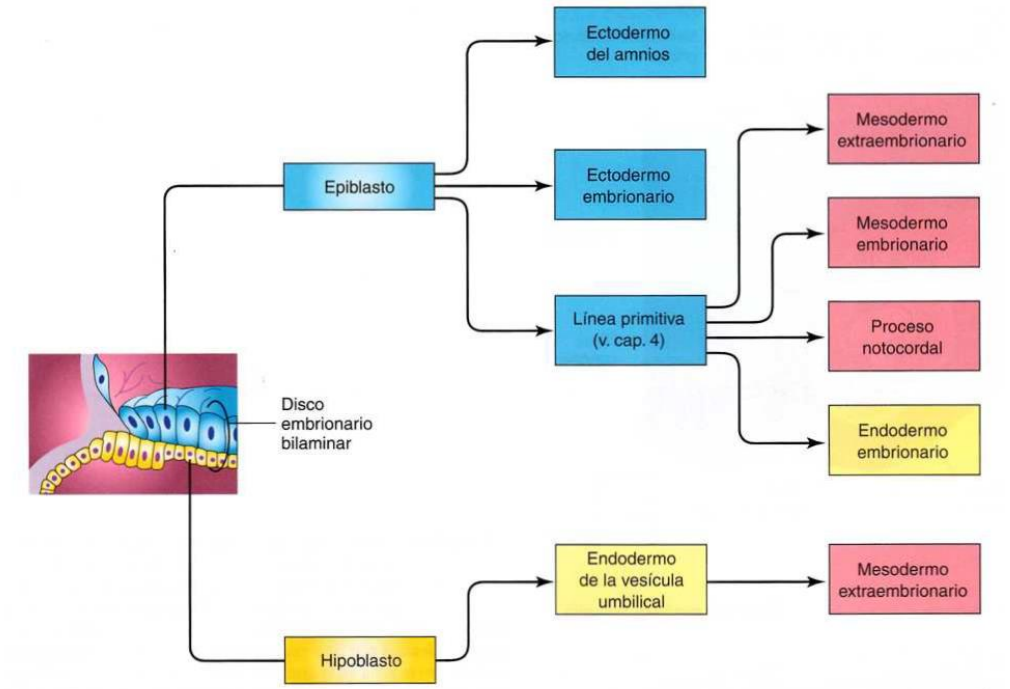


Tomado de Moore, K. (2016). Embriología clínica. 10ma Edición. México: Nueva Editorial Interamericana S.A de C.V.

Durante la segunda semana de desarrollo embrionario, un grupo de células provenientes del epiblasto se separan y diferencian en amnioblastos formando el amnios y la cavidad amniótica. Del mismo modo, otro grupo de células provenientes

del hipoblasto forman la cavidad exocelómica y la vesícula umbilical primaria. Por último, las células de esta vesícula formarán una estructura conocida como el mesodermo extraembrionario el cual envolverá a las dos estructuras previas (Moore, 2016).

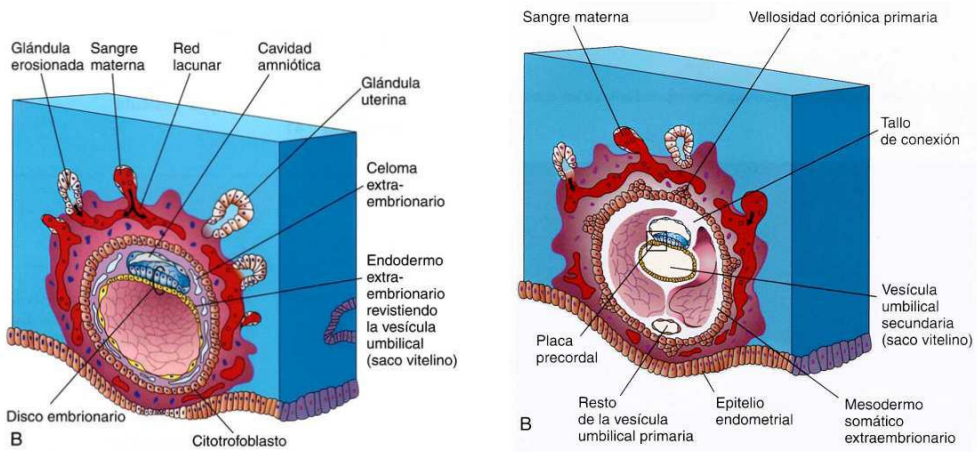
Figura Nº3. Origen de los tejidos embrionarios en el disco bilaminar



Tomado de Moore, K. (2016). Embriología clínica. 10ma Edición. México: Nueva Editorial Interamericana S.A de C.V.

Al finalizar la segunda semana, el mesodermo extraembrionario se ha separado en somático y esplácnico para formar una cavidad conocida como celoma extraembrionario llena de líquido. Además, se forma una vesícula umbilical secundaria a partir de la primaria, quedando todo suspendido por el tallo de conexión.

Figura Nº4. Esquema del blastocisto implantado en la segunda semana



Tomado de Moore, K. (2016). Embriología clínica. 10ma Edición. México: Nueva Editorial Interamericana S.A de C.V.

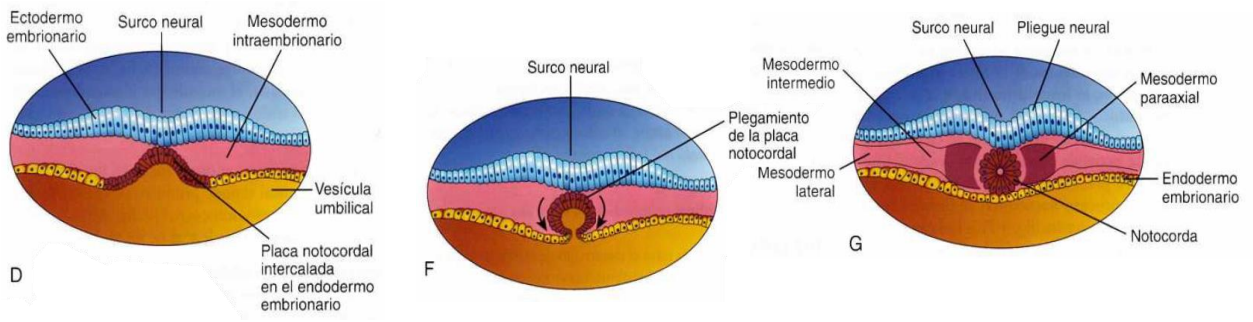
1.1.3. Formación de las capas germinativas

La tercera semana del período embrionario resulta crucial para su desarrollo pues ocurre un fenómeno denominado gastrulación en la cual el embrión adquiere una diferenciación celular en tres capas germinativas, las cuales son las precursoras de todos los tejidos embrionarios (Moore, 2016).

Durante este proceso existen fenómenos importantes que transforman el disco embriológico bilaminar, tales como:

- Formación de la línea primitiva, que servirá como guía para formar la notocorda. Se logran identificar los ejes embrionarios y superficies corporales.
- Proceso notocordal que permite la interiorización de células mesenquimales formando la notocorda, el canal notocordal y el mesodermo. A los lados de este, el mesodermo se transforma dando lugar a los somitas.
- Formación del tubo neural que origina la placa, la cresta y los pliegues neurales cerrando así el tubo neural (Moore, 2016).

Figura Nº5. Desarrollo del disco embrionario trilaminar en la tercera semana



Tomado de Moore, K. (2016). Embriología clínica. 10ma Edición. México: Nueva Editorial Interamericana S.A de C.V.

De los procesos de diferenciación celular hasta ahora mencionados, se pueden concluir la generación de las tres capas germinativas:

- Las células que permanecen en el epiblasto forman el ectodermo embrionario.
- Las células del epiblasto que conforman la línea primitiva se profundizan generando el mesodermo embrionario.
- Las células del epiblasto que desplazan al hipoblasto forman el endodermo embrionario (Moore, 2016).

Tabla Nº1. Capas germinativas y estructuras a las que dan origen

ECTODERMO	MESODERMO	ENDODERMO
• Sistema nervioso central y periférico • Epitelios sensoriales de ojos, oídos y nariz • Epidermis • Glándulas mamarias • Glándulas subcutáneas • Esmalte dental	**Cabeza** • Cráneo • Tejido conjuntivo **Paraaxial** • Hueso y cartílago • Musculo esquelético • Tejido conjuntivo **Intermedio** • Musculo liso y estriado	• Parénquima de las amígdalas • Revestimiento epitelial gastrointestinal, respiratorio, timpánico y urinario • Glándulas como el hígado, páncreas, tiroides, paratiroides y timo

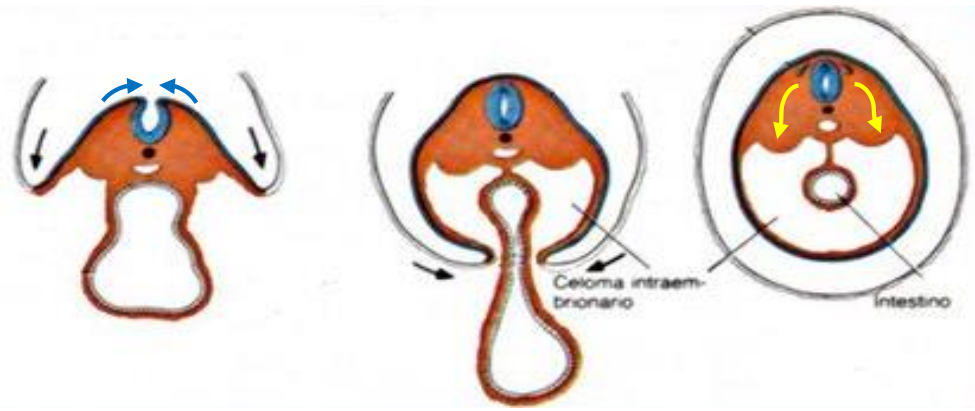
Las células del **neuroectodermo** dan origen a: • Arcos faríngeos • Nervios periféricos • Ganglios raquídeos, craneales y autónomos • Meninges y médula espinal	• Sistema cardiocirculatorio • Sistema urogenital **Lateral** • Tejido conjuntivo y músculo de vísceras • Riñones y suprarrenal • Gónadas • Membranas serosas: pleura, peritoneo y pericardio • Bazo	

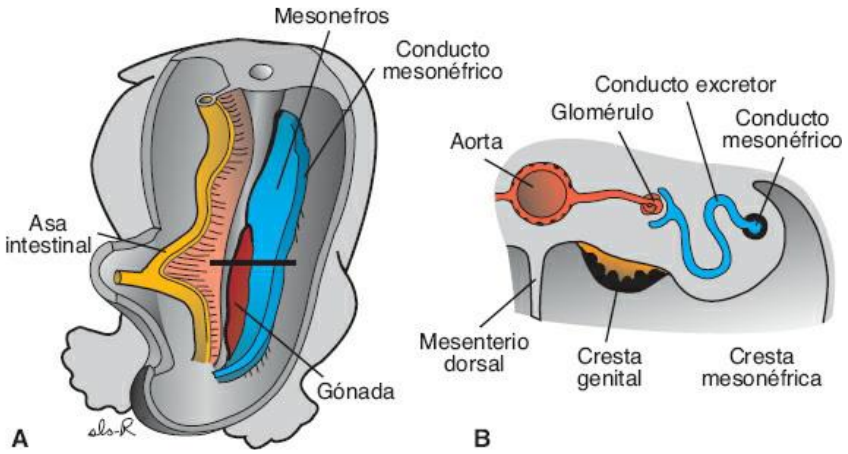
Tomado de Moore, K. (2016). Embriología clínica. 10ma Edición. México: Nueva Editorial Interamericana S.A de C.V. ***Modificado por Rafael Medina (2022)***

1.1.4. Desarrollo del aparato genital

Embriológicamente se desarrollan en conjunto dos componentes importantes: el aparato urinario y el aparato genital. Ambos se forman a partir del mesodermo intermedio en el momento en el que ocurre el plegamiento horizontal del embrión. Este mesodermo se separa de los somitas formando una prominencia a cada lado de la aorta dorsal, con lo que da lugar al desarrollo de la cresta urogenital; esta, a su vez, dará lugar tanto al cordón nefrogénico como a la cresta gonadal, proceso donde intervienen la expresión de ciertos genes necesarios para su diferenciación y crecimiento (Moore, 2016).

Figura Nº6. Formación de la cresta urogenital





Tomado de Sadler TW. (2019) Langman. Embriología Médica, 14ª ed. Barcelona, España: Ed. Lippincott/Williams & Wilkins.

El aparecimiento de los cordones gonadales primitivos: túbulos mesonéfricos, conductos mesonéfricos de Wolf y conductos paramesonéfricos de Müller; marcan el desarrollo de gónadas indiferenciadas formadas por corteza externa y médula interna. Para ello, un grupo de células que se originan en el epiblasto, al interior de la línea primitiva, inician un proceso de diferenciación que se da gracias a señalizaciones producto de genes como BMP4, BMP8 y BMP2 permitiendo la migración inicial de las mismas hacia el endodermo ubicado en la vesícula umbilical. Estas se conocen como células germinales primordiales (Stevenson, Obaíd, Romina & Vigneaux, 2016).

Desde la vesícula umbilical; varios genes están implicados en la continuación de la migración de estas células. Dentro de los más representativos se encuentran Stella, Fragilis1&2 y c-Kit, los cuales permiten los procesos de sobrevida, migración y cierto grado de maduración de estas células germinales primordiales para migrar por el mesenterio dorsal del intestino primitivo y alcanzar las crestas genitales incorporándose a los cordones gonadales hacia el final de la sexta semana (Stevenson, Obaíd, Romina & Vigneaux, 2016).

1.1.5. Diferenciación gonadal femenina

Aproximadamente hasta la séptima semana no existen características propias de cada sexo, momento conocido como período indiferenciado del desarrollo sexual. Su diferenciación hacia gónada femenina, en este caso, requiere de la ausencia del cromosoma Y, que permite la progresión de los conductos paramesonéfricos y la regresión de los mesonéfricos (Moore, 2016).

Tabla Nº2. Estructuras originadas por la diferenciación gonadal

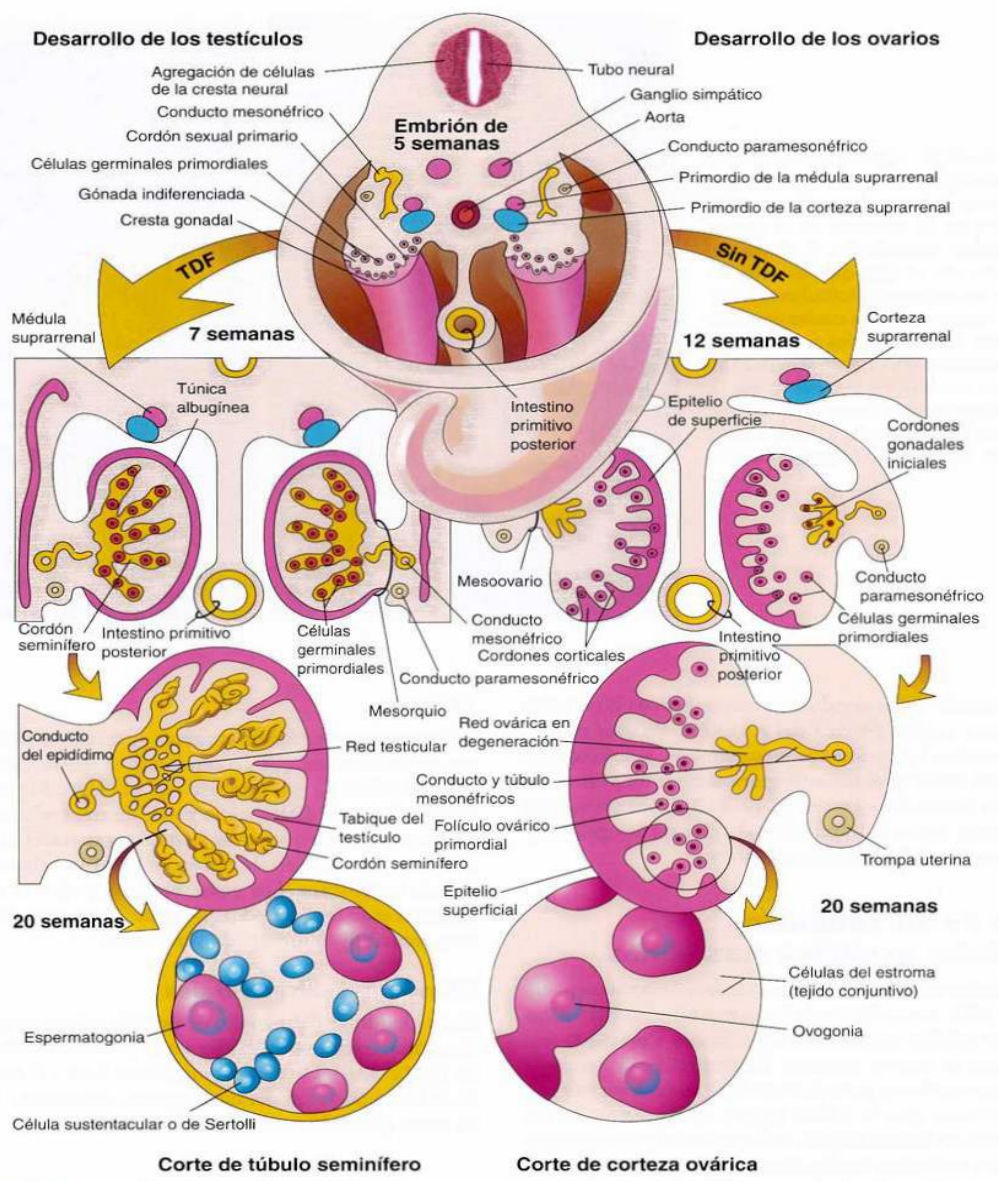
INDIFERENCIADO	***HOMBRE***	***MUJER***
Gónada indiferenciada	Testículo	Ovario
Túbulos Mesonéfricos	Conductos eferentes	Epoóforo y Paraóforo
Conductos Mesonéfricos (de Wolf)	Epidídimo Conductos deferentes Vesículas seminales	Conductos de Gartner Apéndice Vesicular
Conductos Paramesonéfricos (de Müller)	Apéndice testicular Utrículo prostático y próstata	Útero y trompas uterinas Vagina (tercio superior)
Tubérculo genital	Pene	Clítoris
Eminencias genitales	Escroto	Labios mayores y menores
Gubernaculum	Gubernaculum testis	Ligamentos redondos

Tomado de Sadler TW. (2019) Langman. Embriología Médica, 14ª ed. Barcelona, España: Ed. Lippincott/Williams & Wilkins.
Modificado por Rafael Medina (2022)

Desde el descubrimiento del desarrollo sexual, las investigaciones han estado orientadas más hacia la diferenciación gonadal masculina, mientras que la diferenciación gonadal femenina es estudiada recientemente en los últimos años. Para la diferenciación gonadal femenina, es necesaria la ausencia del cromosoma sexual Y, el cual contiene el gen SRY (región determinante del sexo del cromosoma Y) que codifica la proteína TDF (factor determinante testicular). La progresión hacia uno u otro sexo depende de la activación y supresión de varios genes y sus respectivas

proteínas codificadas, lo que hace que este proceso se conozca como “fenómeno dosis dependiente” (Lamothe, Bernard & Christin-Maitre, 2020).

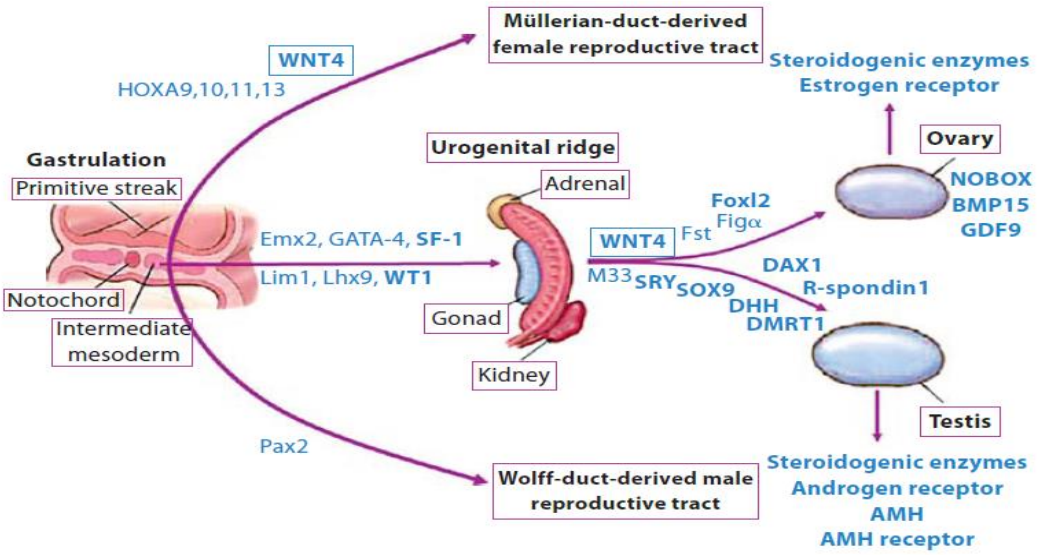
Figura Nº7. Diferenciación gonadal del embrión



Tomado de Moore, K. (2016). Embriología clínica. 10ma Edición. México: Nueva Editorial Interamericana S.A de C.V.

Inicialmente, aun en ausencia de estímulo genético u hormonal, los cordones sexuales primitivos contienen a los gonocitos primordiales, que con los conductos mesonéfricos constituyen lo que se conoce como “rete-ovarii” (red ovárica).

Figura Nº8. Factores involucrados en el desarrollo ovárico



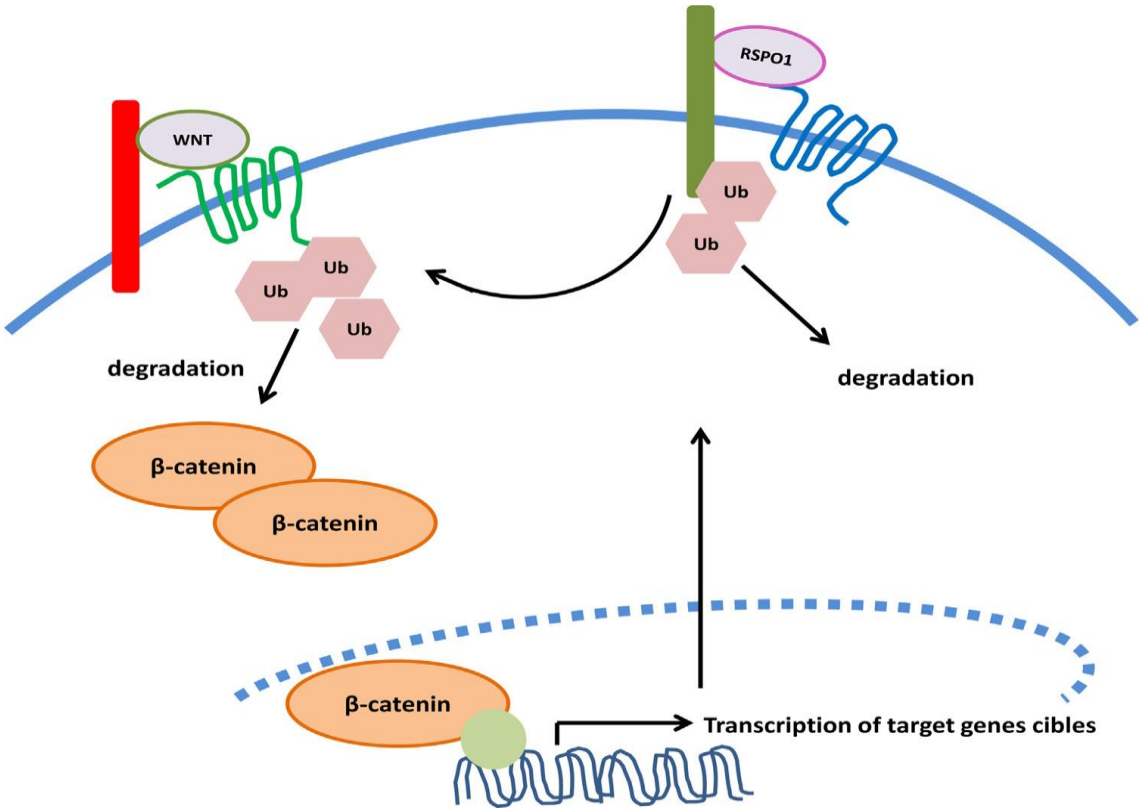
Tomado de Lamothe, S., Bernard, V., & Christin-Maitre, S. (2020). Gonad Differentiation Toward Ovary. Annale d'Endocrinologie, 81 (2020) 83–88

Si bien la diferenciación gonadal hacia testículo requiere la presencia del gen SRY y SOX9 (factor de transcripción SRY que formara testículos); se considera que, en ausencia de estos, la diferenciación hacia ovario ocurre por defecto debido a una detención en el desarrollo testicular. Es se debe a tres factores claves:

1. **Vía WNT4/β-catenina.** Cuando es activada esta vía por WTN, la señalización se traduce transmembrana formando un heterodímero que estabiliza a la β-catenina la cual migra al núcleo y actúa como un corregulador en los embriones indiferenciados. Dos ligandos entran en juego: WNT4 y RSPO1. WNT4 es una proteína codificada por el gen Wnt4 en los embriones cuya persistencia entre las semanas 12 y 18 de gestación, promueve el desarrollo ovárico al inhibir la expresión de SOX9 y, a su vez, disminuye la síntesis de andrógenos en la gónada hacia la semana 19 debido a que incrementa su expresión y la de DAX1, otro factor anti-testicular (Lamothe, Bernard & Christin-Maitre, 2020).

2. **Gen RSPO1 (Gen codificador de proteínas).** Este gen codifica la proteína R-Spondin 1 los cuales solo se expresan en el tejido del ovario, cumpliendo un rol importante en la activación de la vía WNT4/β-catenina favoreciendo la proliferación y diferenciación gonadal femenina en etapas tempranas (Lamothe, Bernard & Christin-Maitre, 2020).
3. **Gen FOXL2 (Gen codificador de proteínas).** Este gen codifica la proteína FOXL2 (Forkhead box L2) que actúa como factor de transcripción en etapas tempranas del desarrollo y cuya expresión aumenta en las células de la granulosa (Lamothe, Bernard & Christin-Maitre, 2020).

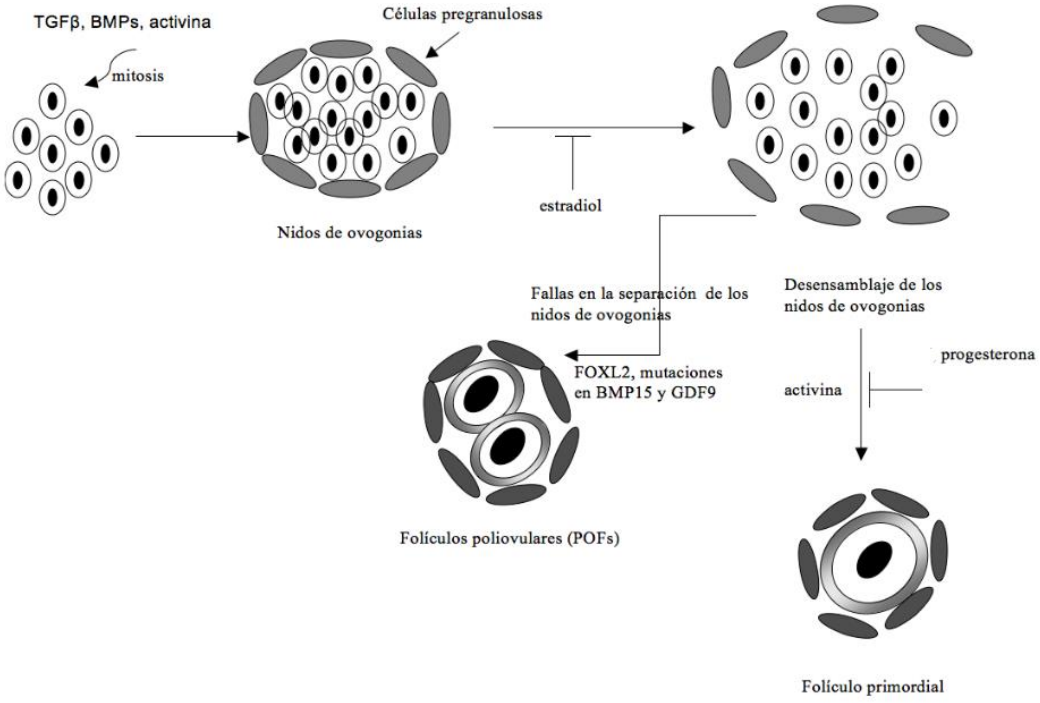
Figura Nº9. Vía de señalización WNT4/β-catenina y RSPO1



Tomado de Lamothe, S., Bernard, V., & Christin-Maitre, S. (2020). Gonad Differentiation Toward Ovary. Annale d'Endocrinologie, 81 (2020) 83–88

Todos estos procesos, a más de la influencia hormonal de estrógenos, culminan con el desarrollo de un ovario, la regresión de los conductos mesonéfricos, la degeneración de la red ovárica y la diferenciación de las células germinativas. Estas células germinativas (gonocitos) comienzan a proliferar y diferenciarse en ovogonias hasta el punto de frenar su mitosis para iniciar con el primero de varios procesos de meiosis; el cual se detendrá antes del nacimiento para reanudarse en la pubertad (Lamothe, Bernard & Christin-Maitre, 2020).

Figura Nº10. Esquema de ovogénesis en el ovario



Tomado de Peralta Delgado, I. & Velázquez, P. N. (2013) Foliculogénesis: Camino hacia la sobrevivencia o la muerte celular. Revista de Educación Bioquímica UNAM. 32(4): 128-136. México

Cuando las ovogonias han proliferado en el ovario hacia la semana 14 y 15 de gestación, se dividen en grupos formando cordones que están rodeados y separados por células somáticas. La ovogonia rodeada de células somáticas dará lugar al ovocito o folículo primordial y su capa granulosa, cuya maduración dependerá de factores

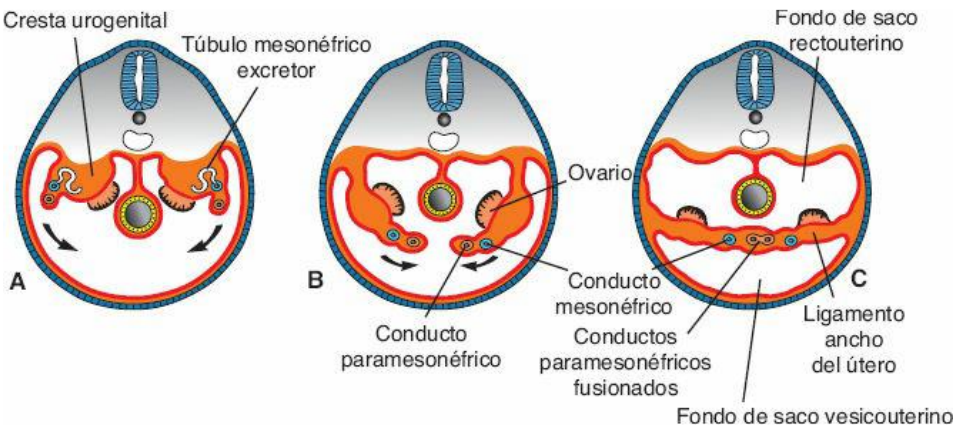
comunicantes entre sí. Estos estarán separados por estructuras de sostén que se mantendrán hasta 8 semanas postparto para luego iniciar su trasformación en folículos primarios (Lamothe, Bernard & Christin-Maitre, 2020).

1.1.6. Desarrollo del aparato reproductor femenino

El desarrollo sexual femenino depende de los conductos paramesonéfricos, acción de los estrógenos materno y placentario dando origen al útero, las trompas uterinas, el cérvix y el tercio superior de la vagina (Moore, 2016).

Los conductos paramesonéfricos, debido a la estimulación y migración, se acercarán a la línea media y se fusionarán en su porción caudal dando lugar al primordio uterovaginal, dividiendo así la cavidad pélvica en dos compartimientos: el fondo de saco vesicouterino hacia adelante y el fondo de saco rectouterino hacia atrás. La porción craneal de los conductos paramesonéfricos quedará libre y abierta a la cavidad abdominal y dará origen a las trompas uterinas (Moore, 2016).

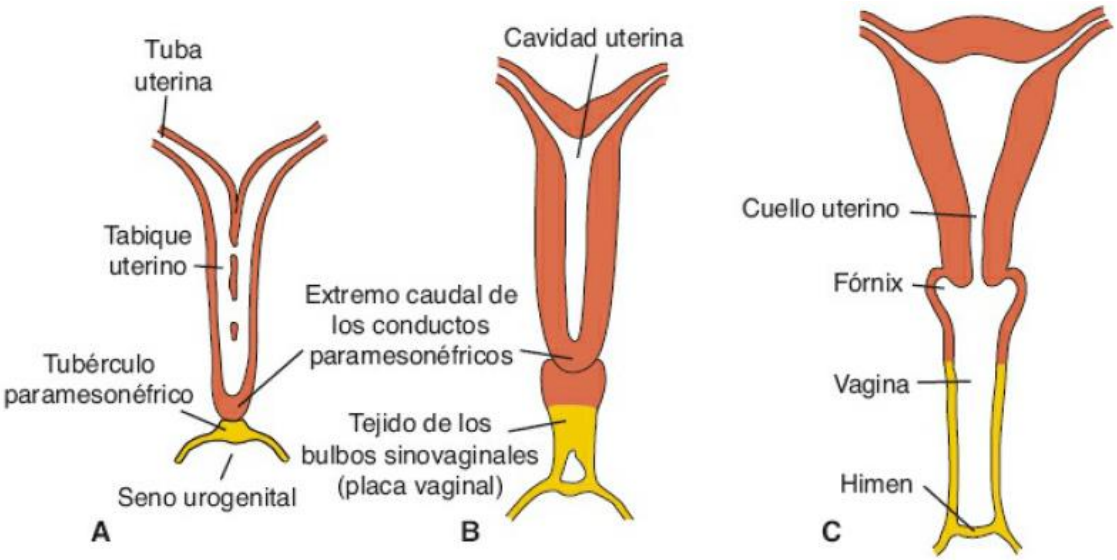
Figura N°11. Desarrollo inicial del tracto reproductor femenino



Tomado de Sadler TW. (2019) Langman. Embriología Médica, 14ª ed. Barcelona, España: Ed. Lippincott/Williams & Wilkins.

El primordio uterovaginal dará origen al útero y al tercio superior de la vagina, procesos que estarán regulados por genes de codificación proteica como HOXA10, el cual es específico del desarrollo uterino. Su cavidad interior se irá formado a medida que ocurra la reabsorción del tabique uterino, dando paso a la formación del endometrio; mientras que su exterior se recubrirá con mesénquima que formará una cubierta muscular, el miometrio, y una cubierta peritoneal, el parametrio, A su vez las crestas urogenitales son desplazadas y reorientadas en un plano transversal acompañadas de un pliegue de peritoneo que se desarrollará para formar el ligamento ancho (Moore, 2016).

Figura Nº12. Desarrollo final del tracto reproductor femenino



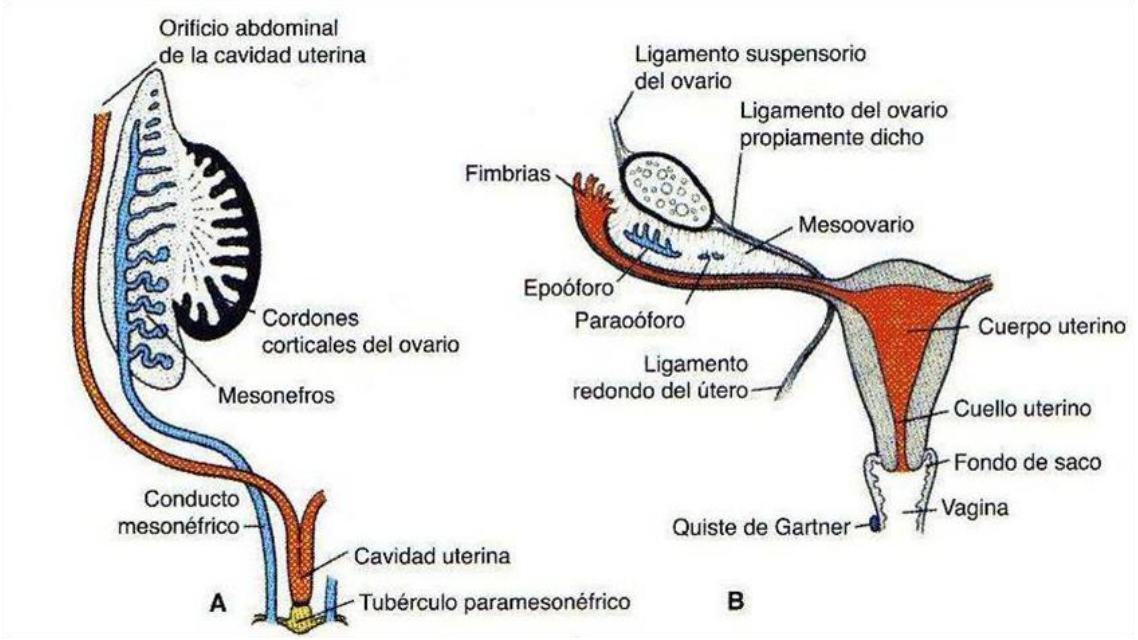
Tomado de Sadler TW. (2019) Langman. Embriología Médica, 14ª ed. Barcelona, España: Ed. Lippincott/Williams & Wilkins.

Finalmente, el contacto del primordio uterovaginal con el seno urogenital inducen la formación de los bulbos sinovaginales que proliferarán hasta originar la placa vaginal. Esta aumentará su longitud entre el útero y el seno urogenital; y a su vez, su luz se formará por pérdida de las células centrales de esta placa para finalizar su

canalización hacia el 5to mes. La cavidad vaginal permanecerá separada del seno urogenital por una delgada capa de tejido conocida como himen. En el extremo inferior del útero se formará el cérvix y extensiones vaginales que lo rodean llamados fondos de saco vaginales (Moore, 2016).

Todo este proceso concluye la formación del aparato reproductor femenino que a su vez dejará vestigios de los conductos mesonéfricos como unos pocos paramesonéfricos.

Figura Nº13. Estructuras vestigiales de los conductos mesonéfricos



Tomado de Sadler TW. (2019) Langman. Embriología Médica, 14ª ed. Barcelona, España: Ed. Lippincott/Williams & Wilkins.

CAPÍTULO II

MALFORMACIONES MÜLLERIANAS

DEFINICIÓN

Las malformaciones müllerianas comprenden un grupo de anormalidades en el desarrollo embrionario de los conductos paramesonéfricos; que pueden estar relacionadas y/o asociadas con malformaciones genitourinarias. Otra definición las sitúa como aquellas que resultan en agenesia o disgenesia de Útero, Trompas de Falopio y tercio superior de la Vagina como resultado de defectos del desarrollo, defectos de fusión vertical y defectos de fusión lateral.

Existen formas variadas de presentación clínica que pueden mostrarse de acuerdo a la malformación existente y a la sintomatología presente (Passos & Britto, 2020).

EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo a las revisiones existentes, la prevalencia de las alteraciones es muy variable de acuerdo a la población en la que se estudie. Por ejemplo, la prevalencia según un estudio se cree que es de entre el 0,5% al 1% debido a la población estudiada que se presenta con distintos síntomas y distintos métodos de diagnóstico (Passos & Britto, 2020).

En otra revisión, la prevalencia de las anomalías müllerianas se producen en 1 por cada 200 casos con una prevalencia de entre 0,1% a 3,8% (Pérez Agudelo, 2007).

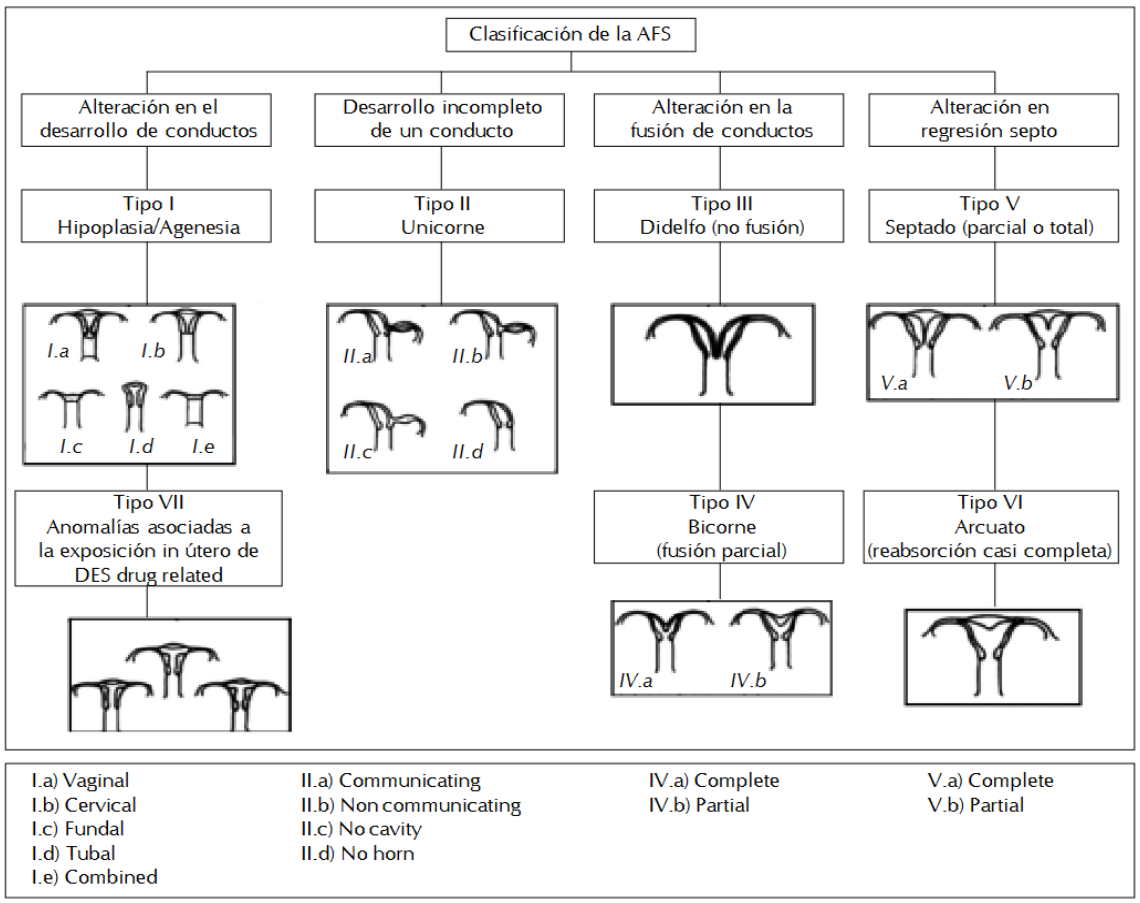
Finalmente, en otro, se estima que la prevalencia en la población general es del 6,7%, porcentaje que es más alto al encontrado en poblaciones Latinoamericanas, cuyo consenso está entre el 2,6 al 2,7% (Velandia Avendaño & Sepúlveda Agudelo, 2018).

CLASIFICACIÓN

Desde su descubrimiento en el siglo XIX, se han propuesto diversos métodos de clasificación, siendo los más representativos e importantes los siguientes

- ASMR: Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (antes llamada AFS: Sociedad Americana de Fertilidad); que las divide en siete clases.
- ESHRE: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología & ESGE: Sociedad Europea de Ginecología Endoscópica; que las divide de acuerdo a su anatomía, embriología y grado de anomalía uterina, cervical y vaginal (Passos & Britto, 2020).

Figura Nº14. Clasificación de las alteraciones müllerianas de acuerdo con la AFS



Tomado de Jiménez-Huerta, J., Quintal-Tejera, D. F., Ocampo-Torres, A. B., Carrasco-Hernández, T. (2012) Neovagina por tracción y uso de balón expansor por abordaje laparoscópico. Revista Hosp Jua Mex 2012; 79(3): 133-139

Tabla Nº3. Clasificación de las alteraciones müllerianas de acuerdo a la ESHRE

Uterine anomaly			Cervical/vaginal anomaly	
	Main class	*Sub-class*	*Co-existent class*	
U0	Normal uterus		C0	*Normal cervix*
U1	Dysmorphic uterus	**a.** T-shaped **b.** Infantilis **c.** Others	C1	*Septate cervix*
U2	Septate uterus	**a.** Partial **b.** Complete	C2	*Double 'normal' cervix*
U3	Bicorporeal uterus	**a.** Partial **b.** Complete **c.** Bicorporeal septate	C3	*Unilateral cervical aplasia*
U4	Hemi-uterus	**a.** With rudimentary cavity (communicating or not horn) **b.** Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn)	C4	*Cervical aplasia*
U5	Aplastic	**a.** With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn) **b.** Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants/aplasia)	V0	*Normal vagina*
			V1	*Longitudinal non-obstructing vaginal septum*
			V2	*Longitudinal obstructing vaginal septum*
			V3	*Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen*
			V4	*Vaginal aplasia*
U6	Unclassified malformations			

Tomado de Chiriboga-Vivanco, R., & Gonzaga-Aguilar, D. (2019). Útero didelfo, bicollis con embarazo gemelar: revisión de la literatura a propósito de un caso. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología, 84(1), 75–81.

Teniendo en cuenta estas clasificaciones podemos agrupar las anomalías en clases:

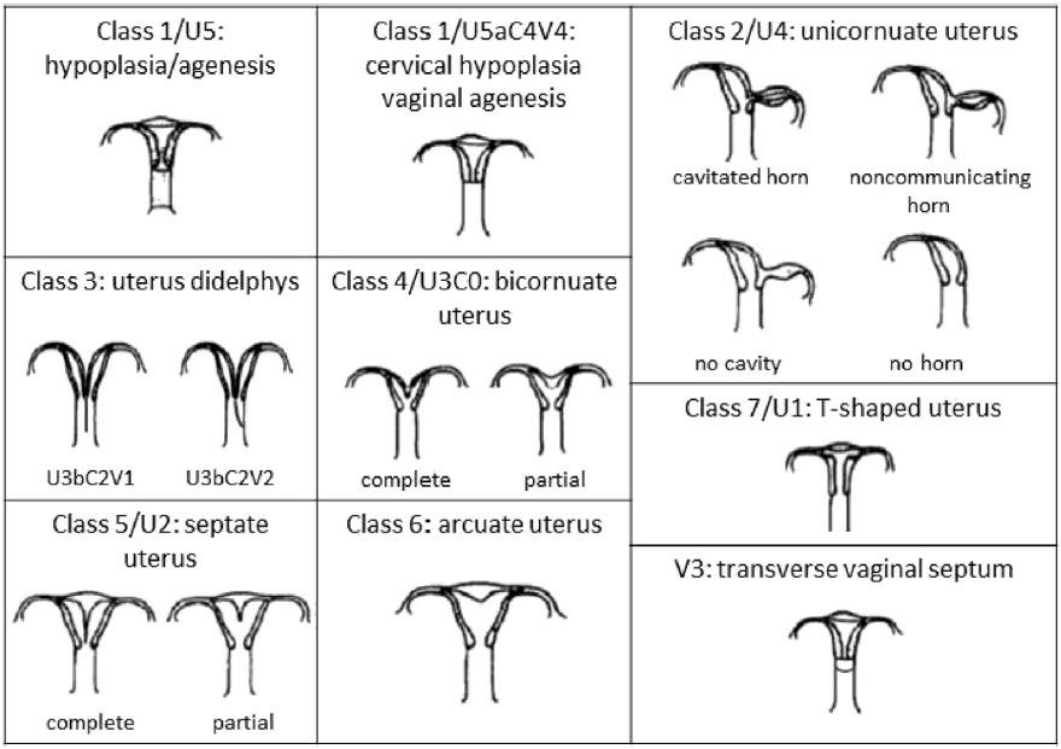
- **Clase 1.** Corresponde al tipo I de AFS y a U5a/b, C4 y V4 de ESHRE. Es aquel que consiste en atresia cervical asociado a aplasia total o parcial de la vagina con una cavidad uterina rudimentaria cuyo endometrio puede descamarse, pero su contenido no tiene salida al exterior (Passos & Britto, 2020).
- **Clase 2.** Pertenece al tipo II de AFS y a U4a/b de ESHRE. Se refiere a la forma más conocida como útero unicorne. Representa el 0,3 a 4% de estas anomalías presentándose en 1 de cada 5400 mujeres. Este se da por fallo de fusión parcial de uno de los conductos müllerianos dando como consecuencia la formación de un cuerno uterino por separado que puede no tener o tener una cavidad rudimentaria. Este último, asociado a retención sanguínea y con altas tasas de complicaciones obstétricas (Passos & Britto, 2020).

- **Clase 3.** Concierne al tipo III de AFS y a U3b, C2 y V1/2 de ESHRE. Se refiere a la forma más conocida como útero didelfo. Este se da por fallo de fusión total de los conductos müllerianos en la línea media dando como consecuencia la formación de dos variantes. Una formada por dos úteros, dos cérvix y dos vaginas separados por un septum con flujo menstrual normal y buen pronóstico obstétrico. La otra en la cual el septum puede obstruir uno de los dos flujos de salida originando hematocolpos, hematometra y hematosalpinx (Passos & Britto, 2020).
- **Clase 4.** Forma parte del tipo IV de AFS y U3, C0 de ESHRE. Se refiere a la forma más conocida como útero bicorne. Representa el 10% de estas anomalías sin sintomatología acompañante. Este se da por fallo de fusión parcial de ambos conductos müllerianos en la línea media dando como consecuencia la formación de dos cuernos uterinos separados (de manera parcial o completa) y un solo cérvix (Passos & Britto, 2020).
- **Clase 5.** O tipo V de AFS y a U2 de ESHRE. Se refiere a la forma más conocida como útero septado. Representa el 55% de estas anomalías con el peor pronóstico obstétrico. Este se da por fallo en la reabsorción del septum posterior a la fusión de los conductos müllerianos dando como consecuencia un útero externamente normal con la presencia interna de un septum parcial o completo de consistencia muscular o fibrosa (Passos & Britto, 2020).
- **Clase 6.** Tipo VI de AFS. Se refiere a la forma más conocida como útero arcuato. Representa una variante normal con una curvatura en su fondo y que puede ser tomado en cuenta cuando se han descartados otros diagnósticos en alteraciones reproductivas. Este se da por fallo en la última etapa de reabsorción del septum (Passos & Britto, 2020).

- **Clase 7.** Compete al tipo VII de AFS y al U1 de ESHRE. Se refiere a la forma inducida por drogas. Representa una anormalidad rara (desapareciendo porque se retiró el medicamento del mercado) provocada por el consumo de dietilestilbestrol por mujeres durante el embarazo, considerado como categoría X. Este da lugar a un útero hipoplásico, irregular, infantilizado con forma de T haciendo difícil las posibilidades de embarazo (Passos & Britto, 2020).

Existe también la Clase V3, que se refiere a la presencia de un septum vaginal, que se origina por fallos en la fusión cuando los conductos müllerianos se unen al seno urogenital. Puede ocurrir de entre 1/2100 a 1/72000 mujeres. Este septum resultante puede estar perforado y tener una ubicación y grosor variable en toda la longitud de la vagina de los cuales dependerá su manejo (Passos & Britto, 2020).

Figura Nº15. Asociación de anomalías müllerianas de la AFS con ESHRE



Tomado de Passos, I., & Britto, R. L. (2020). Diagnosis and treatment of müllerian malformations. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology, 59(2), 183–188.

DIAGNÓSTICO

Luego de identificar las distintas formas de presentación de las anomalías müllerianas en el consenso de AFS y ESHRE, llamado CONUTA por sus siglas en inglés de Anomalías Uterinas Congénitas; es necesario analizar los métodos disponibles actualmente para poder diagnosticarlas:

- *Ecografía*

  El método de mayor disponibilidad y el menos invasivo que existe. Este puede ser aplicado en sus dos modalidades. ECO 2D, que es simple, económico y que nos permite identificar de manera precisa las estructuras pélvicas y anexos por medio de ecografía transabdominal y transvaginal; sin embargo, requiere mucho de la experticia del operador. Tiene una sensibilidad del 75 a 92% y una especificidad del 95%. ECO 3D, es más rápido, tiene un costo elevado y requiere mayor nivel de experiencia. Permite predecir de mejor manera la complejidad de las cirugías e identificar la presencia de malformaciones y/o líquido a través de ecografía transabdominal. Tiene una sensibilidad del 92 al 100% y una especificidad del 100% (Velandia Avendaño & Sepúlveda Agudelo, 2018).

- *Resonancia Magnética*

  Considerada como el GOLD STANDARD. Tiene una sensibilidad del 79 al 100% y una especificidad del 66 al 100%. Permite una mejor valoración y visualización de estructuras pélvicas, o incluso cuando la ecografía no haya sido concluyente. Tiene un costo más elevado, pero define de mejor manera la anatomía uterina interna y externa, cérvix y vagina para descartar malformaciones y tabiques (Velandia Avendaño & Sepúlveda Agudelo, 2018).

- *Histerosalpingografía*

  Tiene una sensibilidad del 78 a 90% y una especificidad del 90 a 97%. Puede ser útil para evaluar la presencia de septum, adherencias, estructuras que deformen la cavidad uterina como miomas o pólipos; pero resulta complicado realizarlo en pacientes con himen imperforado o en aquellas que no han iniciado su vida sexual. Se la puede realizar a través de: Ecografía, en la que se obtiene buena información sobre el cérvix y la cavidad uterina, aunque esta puede modificarse por la inyección de contraste. Rayos X, en la que se evalúa de mejor manera la cavidad uterina y las trompas de Falopio, aunque no se valora su forma externa y resulta ser más dolorosa (Passos & Britto, 2020).

- *Histeroscopía*

  Método mínimamente invasivo que permite la visualización directa de la vagina, cérvix y de la cavidad uterina con anomalías o estructuras internas que pueden llegar a ser corregidas al momento de la intervención. Pero no permite valorar el exterior uterino siendo así difícil el distinguir entre un útero bicorne y uno septado. Tiene una sensibilidad del 98% y una especificidad del 100% (Velandia Avendaño & Sepúlveda Agudelo, 2018).

- *Laparoscopía exploratoria*

  Procedimiento invasivo que permite la exploración y evaluación directa del contorno externo uterino, de sus anexos y del peritoneo. Lo que no nos permite evaluar todos los tipos de anomalías que involucran grosor de la pared o septum, y depende de la experiencia de quien realiza el procedimiento (Passos & Britto, 2020).

TRATAMIENTO

La mayoría de las anomalías müllerianas encontradas hasta el momento han sido corregidas quirúrgicamente; sin embargo, el tratamiento va a depender de las alteraciones que se presenten en cada malformación (Passos & Britto, 2020).

Es necesaria una corrección quirúrgica ya sea para eliminar segmentos uterinos aislados, rudimentarios o hacer resección de aquellos que no tienen conexión directa con el cérvix para eliminar el impedimento o el bloqueo del flujo menstrual al exterior. Puede llegar a ser necesario la utilización de métodos como el cerclaje del cérvix en aquellas pacientes con posibilidad y deseo de embarazo (Passos & Britto, 2020).

Son necesarios también métodos de dilatación y reconstrucción de la vagina y del cérvix con distintos métodos de abordaje como las vaginoplastias de McIndoe, Vecchietti, Sigmoidea, entre otras. Esto con la finalidad de mejorar la calidad de vida sexual y asi lograr una longitud vaginal de entre 10 a 12 cm en promedio con un grosor de 3 a 4cm. Las opciones de tratamiento deben incluir aquellas que actúen directamente sobre las malformaciones y también sobre las posibles complicaciones como estenosis, obstrucciones, dispareunia y alteraciones psicosociales (Passos & Britto, 2020).

Debido a que la mayoría de estas anomalías se presenta asociada con problemas genitourinarios, será necesario realizar investigaciones a profundidad para poder entenderlas mejor y buscar mejores alternativas de tratamiento y así brindar una mejor calidad de vida a las pacientes (Passos & Britto, 2020).

CAPÍTULO III

GENES INVOLUCRADOS EN LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

INTRODUCCIÓN

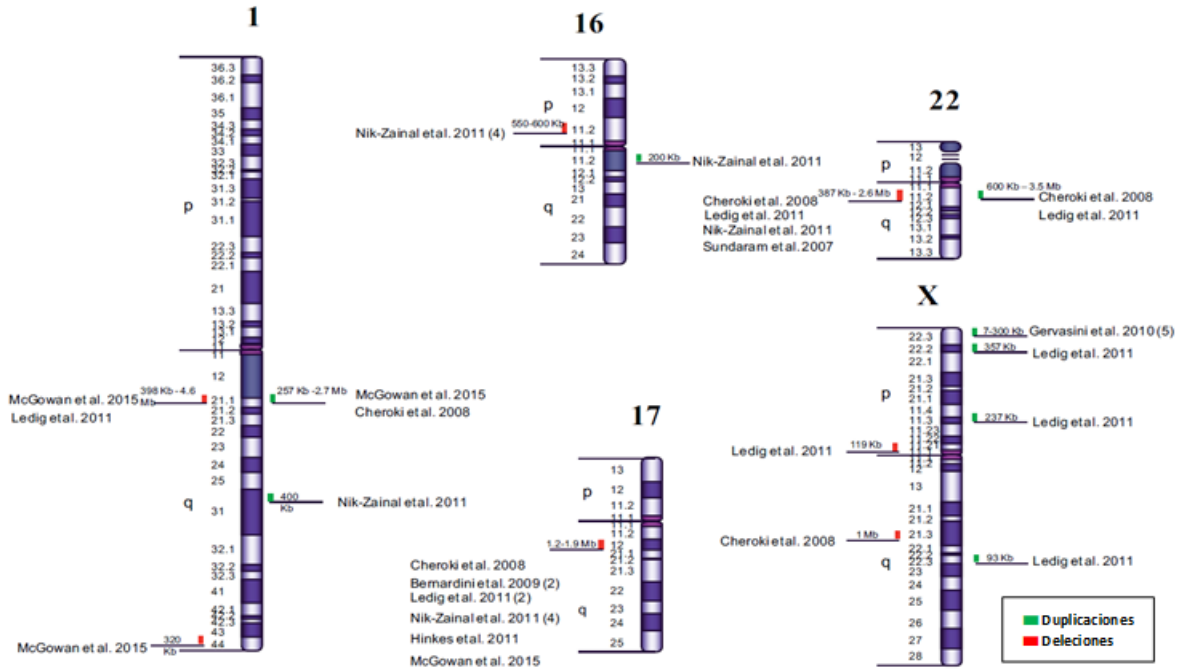
Anteriormente ya se han mencionado varios genes que resultan ser imprescindibles en la diferenciación sexual masculina, y se entendió que la diferenciación sexual femenina se produce por defecto en ausencia de genes masculinizantes. Sin embargo, para poder abordar la patología de este presente trabajo de investigación, es necesario hacer hincapié en aquellos genes que, cuyas duplicaciones cromosómicas intersticiales y/o deleciones, han demostrado ser responsables del desarrollo del síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

REORDENAMIENTO GENÉTICO

Dentro de las investigaciones realizadas en casos de pacientes que han sido diagnosticadas con síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, se han descrito múltiples etiologías siendo la genética la más aceptada al momento, a pesar de no ser comprendida del todo. Por ello, varios casos (que representan menos del 10% del total de casos con síndrome MRKH) han sido reportados con anormalidades genéticas asociadas a los cromosomas: 1 al 7, 10 al 18, 22 y X; afectando regiones y genes en específico (Fontana et al, 2017).

Como recordatorio, cada célula humana está conformada por 23 pares de cromosomas que dan en total 46 cromosomas. De estos, se dividen en 22 pares de autosomas (numerados del 1 al 22) y el par 23 corresponde a los cromosomas sexuales.

Figura Nº16. Mutaciones en los cromosomas más involucrados en SMRKH



Tomado de Fontana, L., Gentilin, B., Fedele, L., Gervasini, C., & Miozzo, M. (2017). Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. Clinical genetics, 91(2), 233–246. ***Modificado por Rafael Medina (2022)***

Cada uno de estos cromosomas poseen regiones cromosómicas en las que se ubican los millones de genes que codificarán moléculas que permitirán cumplir funciones específicas en solitario o conjuntamente. Por este motivo, no es posible establecer funciones claras y/o específicas de cada cromosoma por separado, ya que sus genes se interrelacionan. Sin embargo, si es posible detallar las funciones de sus genes.

A continuación, se describirán los genes más frecuentemente involucrados en el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (Fontana et al, 2017):

- Regiones cromosómicas: 1q21.1, 16p11.2, 17q12, 22q11.21 y Xp22.
- Genes específicos: BMP4, BMP7, EMX2, GREB1L, HNF1B, HOXA7-13, ITIH5, KLHL4, LHX1, PAX2, PAX8, PBX1, SHOX, TBX6, WNT4, WNT7A, WNT9B y WT1.

- **Región cromosómica 1q21.1**

  Esta región está localizada en el brazo corto del cromosoma 1 y ha sido identificada en el síndrome MRKH debido a múltiples deleciones (principalmente) y duplicaciones que se generan de novo o que pueden ser heredadas de alguno de los padres. Estas mutaciones causan varias anomalías severas que clínicamente se presentan con microcefalia, discapacidad intelectual, retardo del desarrollo, dismorfismo craneofacial y anomalías cardíanas, oculares, genitourinarias y esqueléticas (Upadhyai et al., 2020).

  En varias revisiones, dentro de las mutaciones 1q21.1 han sido identificadas deleciones heredades de un padre en un 75%, más fuertemente asociadas con síndrome TAR (trombocitocitopenia con ausencia del radio) en pacientes con SMRKH tipo II; sin embargo, se presentan con menos frecuencia alteraciones genitourinarias. Esto debido a polimorfismos encontrados en el gen regulador RBM8A de esta región, el cual cumple también un papel importante en la diferenciación de las células sexuales femeninas (Ledig & Wieacker, 2018).

  Con estos datos de casos reportados, se ha llegado a la conclusión que mutaciones en la región 1q21.1, en conjunto con otras regiones, son responsables de generar el síndrome MRKH tipo II ya que incluyen alteraciones del desarrollo de las estructuras müllerianas (agenesia uterina y vaginal completa), genitales externos (fusión de labios mayores) y gónadas (indetectables); además de anomalías en otros órganos (Ledig et al., 2011).

- **Región cromosómica 16p11.2**

  Esta región está localizada en el brazo largo del cromosoma 16 cuyas grandes deleciones y pocas duplicaciones, que se cree son generadas de novo, han sido identificada en pacientes con SMRKH de tipo I y tipo II. Estas mutaciones causan varias anomalías del neurodesarrollo asociadas a desórdenes del espectro autista, y que clínicamente presentan obesidad, episodios convulsivos, dismorfismo craneal y dificultades de aprendizaje (Ledig & Wieacker, 2018).

  Según datos de algunos casos reportados, se han encontrado pacientes con mutaciones en la región 16p11.2, que tenían aplasia mülleriana aislada o sindrómica. Ambas asociadas con SMRKH (Ledig & Wieacker, 2018).

Tabla Nº4. Mutaciones genéticas reportadas en el síndrome MRKH

Mutaciones importantes identificadas debido al número de copias				
Región cromosómica	**Mutación y tamaño**	**Gen involucrado**	**Fenotipo MRKH**	**De novo/Heredada**
1q21.1	Deleción (0.4 a 4.6 Mb)	RBM8A	Tipo II / MURCS	No disponible
	Duplicación (0.26 a 2.7 Mb)		Tipo I	heredada de madre
1q31.1	Duplicación (0.26 a 2.7 Mb)	Incierto	Tipo I	No disponible
1q44	Deleción (0.32 Mb)	Incierto	Tipo II	de novo
16p11.2	Deleción (0.55 a 0.7 Mb)	TBX6	Tipo I y Tipo II	No disponible
16q11.2	Deleción (0.53 a 0.6 Mb)	TBX6	Tipo II / MURCS	No disponible
	Duplicación (0.2 Mb)		Tipo I	No disponible
17q12	Deleción (1.2 a 1.9 Mb)	LHX1 - HNF1B	Tipo I y Tipo II	de novo
22q11.2	Deleción (0.39 a 5.2 Mb)	Incierto	Tipo I y Tipo II	de novo
	Duplicación (0.6 a 3.5 Mb)		Tipo I	heredada de madre
Xp22.3	Duplicación (0.07 a 0.36 Mb)	Incierto	Tipo I	heredada de padre
Xp22.2	Duplicación (0.36 Mb)	Incierto	Tipo I	No disponible
Xp11.3	Duplicación (0.24 Mb)	Incierto	Tipo II	No disponible
Xp11.1	Deleción (0.12 Mb)	Incierto	Tipo I	No disponible
Xq21.31	Deleción (1 Mb)	Incierto	Tipo II	No disponible
Xq22.3	Duplicación (0.093 Mb)	Incierto	Tipo I	No disponible

Tomado de: *Fontana, L., Gentilin, B., Fedele, L., Gervasini, C., & Miozzo, M. (2017). Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. Clinical genetics, 91(2), 233–246.* **&** *Herlin, M. K., Petersen, M. B., & Brännström, M. (2020). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. Orphanet journal of rare diseases, 15(1), 214.* ***Modificado por Rafael Medina (2022)***

- **Región cromosómica 17q12**

  Mutaciones en esta región, localizada en el brazo corto del cromosoma 17, producen síndrome MRKH de tipo I y tipo II debido a deleciones generadas de novo. Estas pacientes se presentan con varios fenotipos de aplasia o agenesia mülleriana asociados a dificultad de aprendizaje, convulsiones, dismorfismos faciales leves y malformaciones renales (Ledig & Wieacker, 2018).

  En una revisión, se estudiaron pacientes con SMRKH con mutaciones en la región 17q12, que presentaban atresia vaginal, útero unicorne con un cuerno de cavidad rudimentaria; en asociación con riñones multiquisticos, riñon en herradura o agenesia unilateral renal (Ledig et al., 2011).

- **Región cromosómica 22q11.21**

  Esta región está localizada en el brazo corto del cromosoma 22 y ha sido identificada en el síndrome de DiGeorge debido a deleciones y duplicaciones de novo o heredadas de los padres. Estas mutaciones han sido asociadas con anomalías dismórficas faciales que presentan múltiples fenotipos de defectos cardíacos, inmunodeficiencias, malformaciones genitourinarias y problemas de habla, aprendizaje y comportamiento (Ledig & Wieacker, 2018).

  Se ha encontrado aplasia mülleriana en estas pacientes o anomalías del síndrome TAR que coinciden con el síndrome MRKH de tipo I y tipo II. Aunque este, se considera parte del espectro del síndrome DiGeorge antes que una enfermedad aislada. También hay casos de microduplicaciones y microdeleciones en las que no hubo alteraciones müllerianas (Ledig et al., 2011).

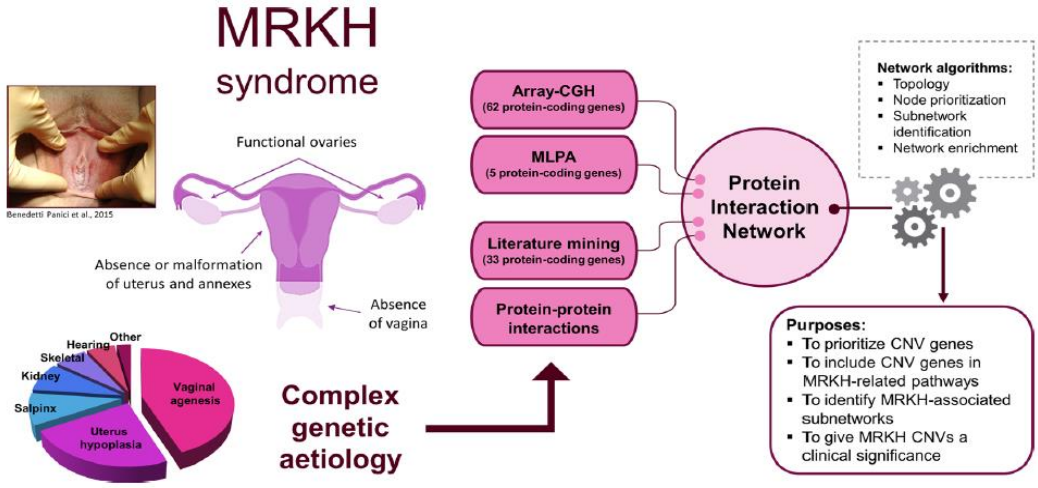
- **Región cromosómica Xp22**

  Región de reciente estudio. Localizada en el brazo largo del cromosoma X, se comienza a identificar en estos últimos años cuando pacientes, con síndrome MRKH, mostraron nuevas microduplicaciones heterocigóticas de Xp22.33 con importancia en el desarrollo de la patología (Pontecorvi et al., 2021).

  Los intereses por esta región envuelven al gen PRKX, cuyas proteínas son las responsables del desarrollo epitelial renal, sin descartar alguna acción mülleriana. Esto se traduce en pacientes con síndrome MRKH de tipo II asociado a malformaciones renales (riñon en herradura), leve discapacidad auditiva, problemas esqueléticos (osteoporosis) y taquicardias (Pontecorvi et al., 2021).

Si bien es cierto, muchos de estos genes por separado no tienen importancia clínica; en conjunto, logran brindar un mejor panorama de la historia natural del desarrollo embriológico de la enfermedad. Más aún en presencia de nuevos genes identificados que aporten conocimientos que ayuden a desarrollar de mejor forma la etiología y complejidad del síndrome MRKH (Pontecorvi et al., 2021).

Figura Nº17. Objetivos de las nuevas investigaciones sobre síndrome MRKH

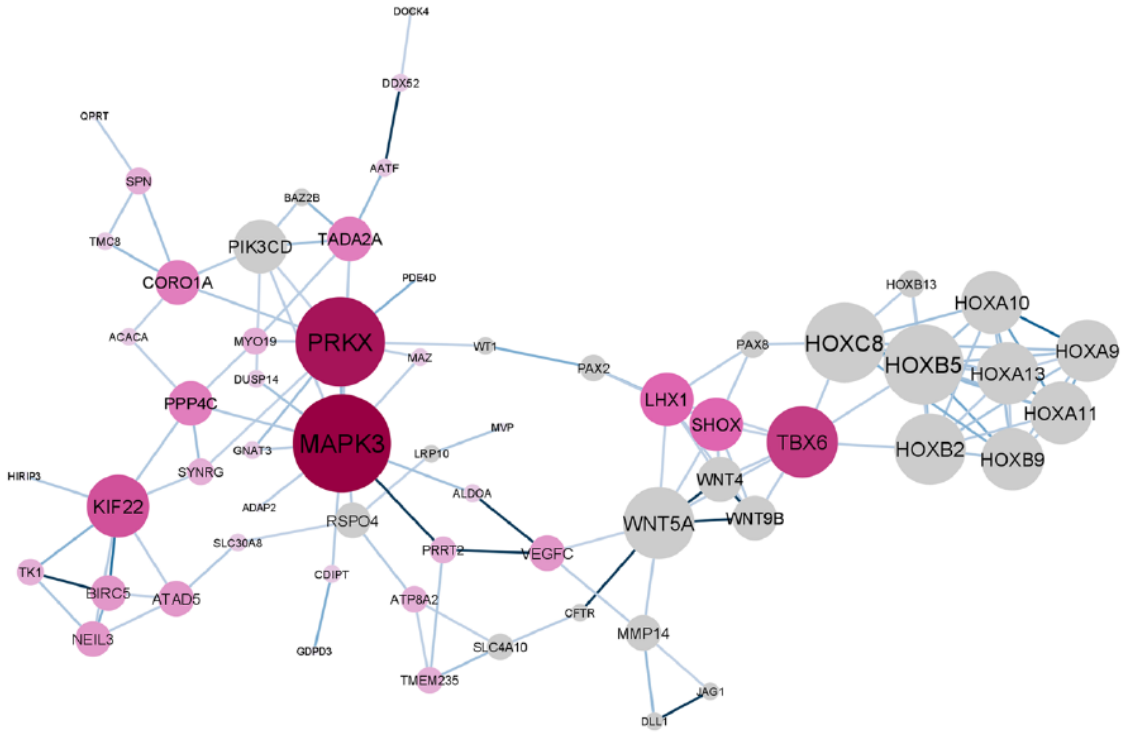


Tomado de Pontecorvi, P., Bernardini, L., Capalbo, A., Ceccarelli, S., Megiorni, F., Vescarelli, E., Bottillo, I., Preziosi, N., Fabbretti, M., Perniola, G., Benedetti Panici, P., Pizzuti, A., Grammatico, P., & Marchese, C. (2021). Protein–protein interaction network analysis applied to DNA copy number profiling suggests new perspectives on the aetiology of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome. Scientific Reports, 11(1).

MUTACIONES GÉNICAS RELACIONADOS CON EL SÍNDROME MRKH

Según los reportes obtenidos de los casos de pacientes que han sido diagnosticadas con síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, lo importante a tener en cuenta es la diversa interrelación que tienen las funciones de unos genes con otros que resulta de gran importancia para entender esta patología. Se destacarán a continuación las características de los principales genes más estudiados.

Figura Nº18. Interrelaciones genéticas existentes en el síndrome MRKH



Tomado de Pontecorvi, P., Bernardini, L., Capalbo, A., Ceccarelli, S., Megiorni, F., Vescarelli, E., Bottillo, I., Preziosi, N., Fabbretti, M., Perniola, G., Benedetti Panici, P., Pizzuti, A., Grammatico, P., & Marchese, C. (2021). Protein–protein interaction network analysis applied to DNA copy number profiling suggests new perspectives on the aetiology of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome. Scientific Reports, 11(1).

- **Gen GREB1L (18q11.1/2)**

  Este gen se considera como uno de los posibles principales generadores del síndrome MRKH tipo II. Es un gen autosómico dominante con penetrancia incompleta. Cumple un rol muy importante como un coactivador durante la

diferenciación celular y desarrollo renal. Actúa sobre el receptor del ácido retinoico (RAR) cuya señalización permite el desarrollo metanéfrico además de la diferenciación celular mülleriana; que en un futuro logrará separar el útero del tercio superior vaginal (Kyei Barffour & Kyei Baah Kwarkoh, 2021).

Mutaciones en el gen GREB1L son las más responsables de anomalías extragenitales en SMRKH tipo II con asociación MURCS. Estas comprenden la agenesia renal unilateral o bilateral e inclusive la presencia de disgenesia renal, en fetos femeninos con agenesia úterovaginal. Si la agenesia renal es unilateral, suele no presentarse ningún síntoma y ser detectado en la edad adulta. Pero si la agenesia renal es bilateral, estos fetos mueren durante el embarazo o al poco tiempo de nacer debido a descompensaciones severas (Kyei Barffour & Kyei Baah Kwarkoh, 2021).

Se conoce también que este gen es responsable, en parte, de la migración de células de la cresta neural. Por lo que mutaciones importantes de GREB1L producen anomalías y pérdida auditiva. Las principales que han sido descritas son malformaciones del pabellón auricular, vestíbulococleares e hipoacusia conductiva. Si bien esto es lo que se conoce sobre GREB1L, eso no quita la posibilidad que sus distintas variantes puedan producir varios fenotipos de SMRKH tipo II (Kyei Barffour & Kyei Baah Kwarkoh, 2021).

- **Gen HNF1B (17q12)**

  Es un gen que cumple su rol codificando un factor de transcripción en los tejidos de los conductos mesonéfricos y paramesonéfricos durante el desarrollo

embrionario. Funciona como coactivador de otros genes como LHX1, PAX2 y WNT9B durante el desarrollo renal. Sin embargo, estudios han demostrado que también se expresa en los tejidos de páncreas, hígado y útero (Fontana et al., 2017).

Sus mutaciones se relacionan estrechamente con malformaciones uterinas en asociación con anomalías renales (quistes renales) y diabetes de presentación juvenil (MODY); sin embargo, la manera de presentación clínica puede exhibir características fenotípicas diversas y son más causantes de anomalías renales que müllerianas (Ledig & Wieacker, 2018).

Tabla Nº5. Genes involucrados reportados en el síndrome MRKH

Mutaciones identificadas debido a variaciones de nucleótidos				
Gen involucrado	**Región cromosómica**		**Fenotipo MRKH**	**De novo / Heredada**
GREB1L	18q11.1-2	(G → T)	Tipo II / MURCS	No disponible
LHX1	17q12	(C → G)	Tipo I	No disponible
TBX6	16p11.2	(A → T)	Tipo I y Tipo II	No disponible
WNT4	No definida	(C → T)	Tipo I	de novo / heredada del padre
WNT7A	No definida	(G → A)	Tipo I	No disponible
WNT9B	17q21.32	(C → G)	Tipo I	No disponible

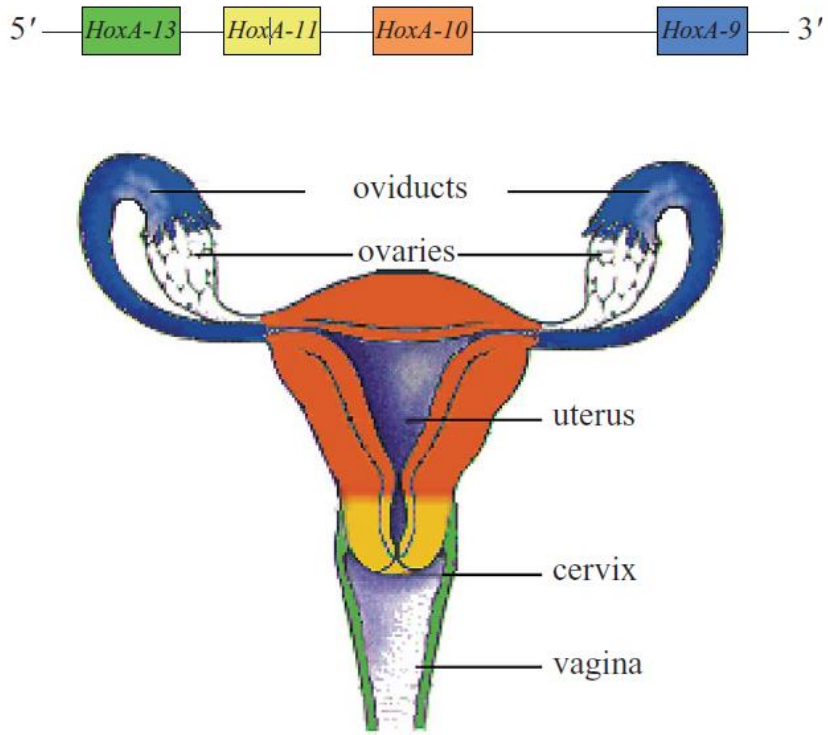
Tomado de: *Fontana, L., Gentilin, B., Fedele, L., Gervasini, C., & Miozzo, M. (2017). Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. Clinical genetics, 91(2), 233–246.* ***&*** *Herlin, M. K., Petersen, M. B., & Brännström, M. (2020). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. Orphanet journal of rare diseases, 15(1), 214.* ***Modificado por Rafael Medina (2022)***

- **Genes HOXA (7, 9, 10, 11, 13)**

Los genes Hox son una familia de genes que codifican factores de transcripción importantes en los patrones simétricos de los órganos en mamíferos. De ellos, 13 han sido identificados y organizados en grupos que permiten la formación de las

extremidades y del sistema urogenital. De estos grupos, los genes HoxA más importantes para el desarrollo urogenital y de los conductos paramesonéfricos son los siguientes: HoxA7, HoxA9, HoxA10, HoxA11 y HoxA13 (Lynch et al, 2004).

Figura Nº19. Rol de los genes HOXA en el desarrollo mülleriano



Tomado de Lynch, V. J., Roth, J. J., Takahashi, K., Dunn, C. W., Nonaka, D. F., Stopper, G. F., & Wagner, G. P. (2004). Adaptive evolution of HoxA-11 and HoxA-13 at the origin of the uterus in mammals. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 271(1554), 2201–2207. doi:10.1098/rspb.2004.2848

De estos, el gen HoxA7 cumple algún rol (no esclarecido a profundidad) en la diferenciación mülleriana. El gen HoxA9 interviene en la formación de las trompas uterinas, el gen HoxA10 permite el desarrollo uterino, el gen HoxA11 favorece el desarrollo del útero y cérvix y, por último, el gen HoxA13 es responsable del desarrollo del tercio superior de la vagina. Además, estos genes actúan en el desarrollo renal (Fontana et al., 2017).

También es de importancia resaltar que los genes HoxA favorecen la implantación del blastocisto, el buen desarrollo de la placenta y la formación de las arterias uterinas. Estos genes son el mejor ejemplo de evolución adaptativa que han presentado las especies hasta llegar al desarrollo uterino en los mamíferos. Las pacientes con mutaciones en los genes HoxA se presentan clínicamente con síndrome MRKH tipo I y rara vez se encuentran asociadas malformaciones renales; esto debido a las interrelaciones con los genes SHOX (Lynch et al, 2004).

- **Gen ITIH5 (10p14)**

  Los genes ITI son una familia de genes que codifican proteínas inhibitorias capaces de interactuar con el ácido hialurónico y así poder estabilizar la matriz extracelular. Son cinco los proteoglicanos más importantes, de los cuales, ITIH5 se encuentra presente durante el desarrollo embriológico del aparato urogenital y su acción continua hasta la edad adulta. Específicamente cumple un rol en la formación normal del útero (Morcel et al., 2013).

  ITIH5 ha sido identificado también como estabilizador de la matriz extracelular de los ovocitos; resultando ser el único gen de su familia que es afectado por deleciones parciales, lo que provoca su inactivación. Estas mutaciones conllevan a que las pacientes presenten síndrome MRKH tipo I caracterizado por agenesia de útero y vagina. Se conocen ampliamente las funciones normales de este gen y es un fuerte candidato en la etiología del síndrome, sin embargo, falta aún investigaciones a profundidad (Morcel et al., 2013).

- **Gen LHX1 (17q12)**

  Es un gen que codifica un factor de transcripción tisular que permite el desarrollo normal de los conductos müllerianos, teniendo un rol directo sobre la longitud de las trompas uterinas. Funciona de forma aislada y su papel en la señalización de RAR favorece la regulación de otros genes como WT1, LHX1 y PAX8 para los patrones de los pronefros (Fontana et al., 2017).

  Las mutaciones en LHX1 producen proteínas no funcionales que generan malformaciones de los conductos müllerianos con pérdida de células germinativas, asociándose al síndrome de MRKH de tipo I con una gónada fibrosa o con disgenesia de la misma (Ledig & Wieacker, 2018).

  En otros casos, se han detectado anomalías renales como hidronefrosis, riñón hipoplásico o agenesia unilateral; y en muy pocos casos se reportan problemas de aprendizaje o de comportamiento (Ledig & Wieacker, 2018).

- **Gen SHOX (Xp22.33)**

  Este gen codificador de proteínas central se encuentra localizado en ambos cromosomas sexuales, tanto en X como en Y, y cumple su rol en el desarrollo de los tejidos esqueléticos. SHOX interactúa con genes como PAX2, WNT y también TBX6 para el desarrollo sexual femenino (Pontecorvi et al., 2021).

  Recientemente los estudios de este gen han demostrado estar relacionados con el desarrollo embrionario del tracto reproductor femenino. Las duplicaciones del gen

SHOX se asocian al síndrome MRKH tipo I ya que provoca fallos en la formación temprana del sistema reproductor femenino (Pontecorvi et al., 2021).

- **Gen TBX6 (16p11.2)**

  Es un gen que cumple su rol codificando un factor de transcripción en el desarrollo embriológico esquelético. Se han encontrado mutaciones debido a múltiples deleciones causando polimorfismos asociados a malformaciones genitourinarias y esqueléticas (Fontana et al., 2017).

  Se han identificado los casos en los que las deleciones de TBX6 desarrollaron síndrome de MRKH tipo II asociando la agenesia mülleriana con anomalías de costillas y vértebras (Fontana et al., 2017).

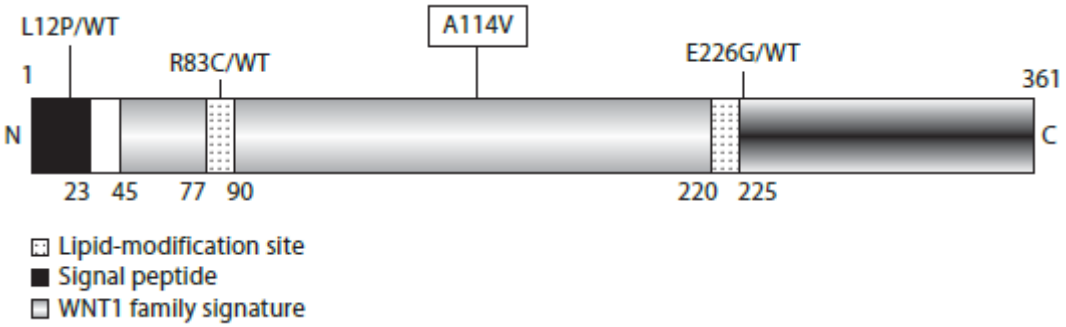
- **Gen WNT4 (1p36.23-p35)**

  Perteneciente a la familia de genes WNT, el gen WNT4 se le considera como el más importante en el desarrollo sexual femenino y la inhibición de la formación testicular; además de estar implicado en el proceso de carcinogénesis. Su función también será explicada más adelante (Ledig & Wieacker, 2018).

  Los pacientes con duplicaciones de WNT4 presentan síndrome de MRKH tipo I que clínicamente se manifiesta con un amplio fenotipo de anomalías dependientes del número de copias del gen; incluyen agenesia o hipoplasia mülleriana con signos de hiperandrogenismo; es decir, que presentan acné, hirsutismo y andrógenos en sangre. Las pacientes con deleciones de WNT4 presentan

masculinización gonadal o inversión sexual con fenotipo masculino y foliculogénesis afectada (Ledig & Wieacker, 2018).

Figura Nº20. Mutaciones conocidas del gen WNT4



Tomado de Biason-Lauber, A., & Konrad, D. (2008). WNT4 and Sex Development. Sexual Development, 2(4-5), 210–218.

- **Gen WNT7A/9B (17q21.32)**

  Pertenecientes a la familia de genes WNT, son aquellos que cumplen un rol complejo, imprescindible e importante en la señalización de la formación del sistema urogenital. Expresados en el epitelio celómico, permiten su invaginación para diferenciarse en conductos müllerianos y su desarrollo. De estos, se han reportado dos genes de relevancia: WTN7A y WTN9B (Ma et al., 2015).

  - *WTN7A:* Gen que continua en estudio. Unos no mencionan mutaciones; mientras que otros lo asocian con SMRKH de tipo I (alterando el desarrollo genitourinario), síndrome Fuhrmann (hipoplasia ósea) y síndrome Al-Awadi/Raas-Rothschild (focomelia) (Fontana et al., 2017).

  - *WTN9B:* Encargado del desarrollo mesonéfrico y mülleriano. En él, se reportan mutaciones múltiples sinergistas; es decir, cuando en pacientes con SMRKH

tipo I existen mutaciones en WNT9B, coexisten al mismo tiempo una delecion en LHX1 o mutaciones en TBX6 (Ledig & Wieacker, 2018).

OTROS GENES INVOLUCRADOS

Dentro de las investigaciones realizadas a las pacientes que han sido diagnosticadas con SMRKH, como ya se ha visto, se han encontrado innumerables genes involucrados en mayor o menor grado con el desarrollo de la enfermedad.

Así mismo, del total de casos, existen mutaciones que han sido detectadas con menos frecuencia en las pacientes por lo que sus funciones pueden no estar del todo claras y requieren de mayor investigación (Fontana et al., 2017).

- **Desarrollo sistema urinario:** BMP4, BMP7, EMX2
- **Desarrollo sistema genital (mülleriano):** LRP10, MMP14, PAX2, PAX8, PBX1
- **Desarrollo gonadal:** WT1
- **Fenotipo "normal" de penetrancia incompleta:** KLHL4

CAPÍTULO IV

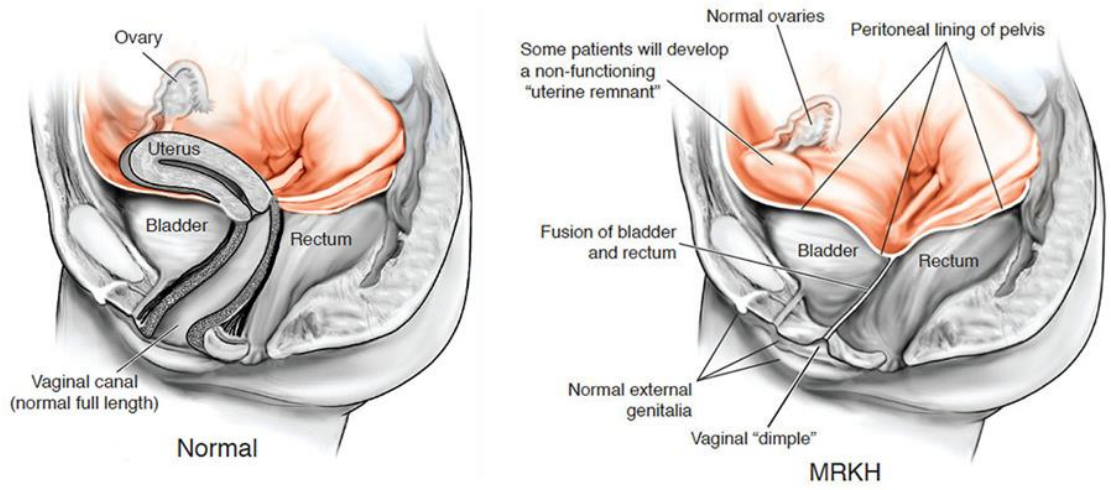
SÍNDROME DE MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER

DEFINICIÓN

El síndrome MRKH, más conocido como Aplasia Mülleriana, es una anomalía congénita caracterizada por la agenesia o aplasia del útero y de los dos tercios superiores de la vagina en mujeres con cariotipo normal (46,XX) y que pueden asociarse malformaciones cardíacas, esqueléticas y/o renales.

Este síndrome se logró identificar gracias a las contribuciones de Mayer, quien en 1829 relata el primer caso de agenesia de vagina en una recién nacida; posterior a lo cual Rokitansky en 1838 publica datos relevantes sobre agenesia útero vaginal durante la realización de múltiples autopsias; y finalmente tanto Küster (1910) como Hauser (1961) describen numerosas anomalías asociadas por separado (Baral, Orozco & Prades, 2018).

Figura Nº21. Diferencias anatómicas con SMRKH



Tomado de "Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome" (2021) Miklos&Moore Urogynecology. Imagen. Obtenido de: https://www.miklosandmoore.com/mrkh-atlanta/

EPIDEMIOLOGÍA

Se considera que la prevalencia del síndrome MRKH es de 1 por cada 5000 nacimientos de mujeres vivas, y existen también datos que estiman de 1 por cada 4000 a 20000. Sin embargo, hasta la fecha, se mantienen datos basados en estudios mayoritariamente de poblaciones europeas y, por lo tanto, se desconoce si la prevalencia en otros países es diferente.

Existen solamente dos estudios poblacionales que han permitido recolectar información en cuanto a la prevalencia de este síndrome. En estas investigaciones generalmente las pacientes que ingresaron al estudio, tenían otras patologías antes de ser diagnosticadas con agenesia vaginal. El primer estudio fue realizado por Aittomäki, quien analizó los casos de setenta y siete pacientes nacidas entre 1960 y 1969; de las cuales obtuvo como resultado una prevalencia de 1 caso de SMRKH por cada 4961 nacidas vivas. El segundo estudio, realizado por Herlin et al., analizó aproximadamente los casos de 138 pacientes nacidas entre 1974 y 1996; de las cuales se obtuvo como resultado una prevalencia de 1 caso de SMRKH por cada 4982 nacidas vivas.

Debido a que se han logrado identificar dos tipos o variantes anatómicas se ha podido evidenciar también que la frecuencia de presentación del Tipo I (MRKH) es 56 a 72% de los casos; y del Tipo II (MURCS) es 28 a 44% de los casos (Herlin, Petersen & Brännström, 2020).

ETIOLOGÍA

Si bien su etiología sigue siendo desconocida, se han descrito varios factores que podrían ser los responsables de su desarrollo. Entre ellos tenemos factores genéticos, epigenéticos y sustancias químicas reguladoras que actúan durante el desarrollo del embrión.

Debido a este amplio espectro de posibles factores desencadenantes se sugiere que la confluencia de los mismos provoca una alteración en el mesodermo intermedio durante la embriogénesis (cuarta semana), que conlleva alteraciones en los somitas cervicotorácicos y conductos pronéfricos. Esto bajo la influencia de anomalías cromosómicas asociadas, tales como duplicaciones o deleciones provocando varios reordenamientos genómicos. Algunos estudios han identificado a los siguientes posibles genes involucrados: WT1, WNT4, PAX2, HOXA7, HOXA13, LHX1, HNKFIB, KLHL4, SHOX (Herlin, Petersen & Brännström, 2020).

VARIANTES ANATÓMICAS

Podemos encontrar dos formas fenotípicas:

- *Tipo I (MRKH):* Es la forma más frecuente del síndrome. Se caracteriza por ausencia de los dos tercios superiores de la vagina, y alteraciones uterinas descritas como remanentes uterinos simétricos; además de poseer trompas de Falopio y ovarios normales.

- *Tipo II (MURCS):* Es la forma atípica de este síndrome. Se caracteriza por presentar anormalidades uterinas de hasta un 40% (tales como esbozos uterinos asimétricos o directamente ausencia del mismo). Esto asociado a malformaciones frecuentes, tales como: agenesia renal unilateral, malformaciones esqueléticas (escoliosis y síndrome de Klippel–Feil en un 30%). Dentro de las malformaciones menos frecuentes están las anormalidades cardiacas, sindactilia, polidactilia y sordera neurosensorial (Zarate Rojas, Alegría Mera & Rodríguez López, 2021).

Tabla Nº6. Diferencias entre SMRKH tipo I y tipo II o MURCS

Tipo I	***Tipo II o MURCS***
Típico - Simétrico	Atípico - Asimétrico
Agenesia 2/3 superiores de la vagina	Agenesia 2/3 superiores de la vagina
Aplasia simple o agenesia uterina	Hipoplasia o agenesia uterina, o remanentes müllerianos cavitados
Ovarios y trompas uterinas en condiciones de normalidad	Ovarios ausentes, hipoplásicos o extrapélvicos, con o sin hipoplasia de Trompas Uterinas
Sin otras malformaciones acompañantes	Malformaciones **Renales**: • Agenesia • Localización pélvica • Duplicación de uréteres • Riñón en herradura o mal rotación
	Malformaciones **Esqueléticas**: • Escoliosis • Espina Bífida o Fusión vertebral • Sacralización de L5 • Lumbarización de S1 • Vértebra supernumeraria
	Malformaciones **Cardíacas**: • Defecto septal auricular/ventricular • Ventana aorto-pulmonar • Defectos conotruncales (T. Fallot) • Alteraciones cronotrópicas
	Malformaciones **Varias**: • Sin - Poli - Ectrodactilia • Situs Inversus • Ciliopatías • Sordera neurosensorial • Inmovilidad del estribo

Realizado por Rafael Medina (2022)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el síndrome MRKH, la amenorrea primaria constituye el principal motivo de consulta de las pacientes de cariotipo normal (46,XX) que se encuentran entre los 15 a 17 años (16 años como promedio), siendo esta la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria.

Las pacientes se presentan con un fenotipo femenino, caracteres sexuales secundarios desarrollados, Tanner adecuado para la edad y con examen genital externo sin alteraciones. Durante el examen físico llega a existir dificultad al momento de realizar un examen especular vaginal que, no permite el ingreso del mismo o el canal vaginal existente es demasiado corto sin visualización de cérvix uterino.

Tabla Nº7. Resumen de signos y síntomas encontrados en SMRKH

SIGNOS	*SÍNTOMAS*
• Ausencia de cérvix y/o profundidad de vagina muy corta (< 2 a 7 cm) • Dificultad al examen especular • Al tacto rectal: Ausencia de órganos genitales internos o un Tacto fibroso que sugiere útero remanente o bulbos rudimentarios bilaterales. • Infertilidad relacionada con la ausencia del útero, lo que imposibilita la gestación	• Amenorrea primaria (15-17 años) • Incapacidad para tener relaciones sexuales (o conocido como penetración completa). Si la penetración es parcial, puede ser dolorosa e incómoda. • Dependiendo de la variante anatómica: sordera, problemas renales o problemas esqueléticos (como la escoliosis).

Realizado por Rafael Medina (2022)

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico en una mujer con sospecha de SMRKH, con cariotipo normal (46,XX), genitales externos normales y caracteres sexuales secundarios presentes; es importante tener en cuenta lo siguiente:

CRITERIOS CLÍNICOS

A partir del examen físico y exploración, basarse en lo siguiente:

- Fenotipo femenino con Tanner adecuado para la edad
- Amenorrea primaria (pacientes entre 15-17 años)
- Genitales externos normales
- Ausencia de canal vaginal o longitud muy corta (< 2-7cm)
- Útero ausente o rudimentario (dificultad de examen especular o por tacto rectal)
- Función ovárica normal

LABORATORIO

Estudios cromosómicos: Técnica de bandeo de Giemsa (GTG), cariotipo femenino normal 46,XX (Herlin, Petersen & Brännström, 2020).

Niveles séricos de LH y FSH:

- Normales y adecuados para la edad. Indican una función ovárica adecuada en pacientes con SMRKH tipo I
- Alterados en aquellas pacientes con SMRKH tipo II con agenesia ovárica.

Niveles séricos de Estradiol y Andrógenos:

- Niveles normales y adecuados para la edad y sexo femenino.

IMAGEN

- *Ecografía:* Herramienta económica de fácil acceso que nos permitirá la observación de la extensión del canal vaginal y la presencia o ausencia de estructuras rudimentarias. Permite también la observación de estructuras tanto pélvicas como abdominales y así analizar cambios en riñones y vejiga para descartar otras malformaciones asociadas. Esta herramienta nos permite realizar la diferenciación entre SMRKH tipo I y tipo II. Sin embargo, sus hallazgos llegan a ser incompletos o no significativos.

  Es posible que se tenga que recurrir a ecografía transabdominal, transperineal o transrectal para su mejor diagnóstico.
- *Resonancia Magnética:* Considerada como el GOLD STANDARD de diagnóstico para este síndrome y superior a la Tomografía Computarizada. Debido a su mayor sensibilidad, permite en un 90% una mejor visualización de las alteraciones de las estructuras müllerianas; así como identificar de manera exitosa si existen malformaciones asociadas a SMRKH tipo II. También permite la exploración del ovario, ya que los estudios demuestran que casi en el 28% de los casos se encuentran anomalías localizadas (Liszewska-Kapłon et al, 2020).

COMPLEMENTARIAS

Laparoscopia exploratoria: Técnica que según la bibliografía se indica raramente en casos que ameriten diagnóstico. Sin embargo, si es recomendada en pacientes

con síntomas más graves que al momento del procedimiento se logrará evidenciar la ausencia de útero y/o anexos confirmando así su diagnóstico. Con esta técnica será más factible determinar otras patologías secundarias a la alteración de los conductos de Müller; específicamente: Remanentes uterinos, Bandas fibrosas que unen los remanentes uterinos bilaterales y Tejido blando triangular en línea media o paramedial (Lema Izquierdo, A & Quintero Montealegre, S., 2016).

TRATAMIENTO

Dentro de las opciones de tratamiento, el personal de salud debe estar preparado y debe tener en cuenta todo un manejo bio-psico-emocional completo. Esta patología puede llegar a generar grandes cantidades de estrés, ansiedad y depresión en las pacientes; por lo que se les debe explicar la amplia gama de soluciones disponibles según el caso teniendo en cuenta los beneficios y potenciales riesgos de cada una, incluido el acompañamiento psicológico; para una mejor calidad de vida de las pacientes.

El primer paso es generar un ambiente de confianza con la paciente (y familiares en caso de ser necesario) para controlar el impacto del diagnóstico y evitar el rechazo a las opciones de tratamiento. Luego se deberá evaluar cuando será el momento de iniciar con el tratamiento en el caso de pacientes diagnosticadas en su adolescencia; bajo el consenso de expertos en las distintas especialidades requeridas (Pediatría, Ginecología, y Cirugía).

Posterior a ello, se indicarán las distintas opciones disponibles para preservar una calidad de vida sexual óptima; que pueden ser divididas y explicadas a continuación. Siendo la creación de una neovagina como la primera línea de tratamiento.

MANEJO NO QUIRÚRGICO

Dilatación Vaginal: Técnica descrita por primera vez en 1938 por Frank, que requiere la presencia de al menos un pseudo canal vaginal rudimentario. Consiste en la utilización de una serie de dilatadores vaginales (siendo los más utilizados los dilatadores vaginales de Hegar) que la paciente debe colocarse e introducirse por al menos de 15 a 20 minutos entre 2 a 3 veces al día, por un tiempo que deberá ser individualizado por paciente (se consideran 6 meses como ideales). Esto permitirá crear un canal vaginal con el mismo tejido de la paciente que mantendrá una lubricación fisiológica (conocido como método anatómico). Siguiendo estas indicaciones paulatinamente incrementara el grosor y la longitud hasta unos aceptables 6 - 8 cm. Los beneficios de esta técnica demuestran que es mínimamente invasiva, de bajo costo, teniendo en cuenta su alto porcentaje de efectividad de aproximadamente 85% y con bajo porcentaje de complicaciones. La falla de este método se debe principalmente al cansancio generado por la falta de tiempo y a la incomodidad del procedimiento diario (Bombard, & Mousa, 2014).

Se han descritos otras técnicas menos utilizados o que han quedado en el olvido, como:

- Utilización permanente de un dilatador (Ingram en 1981 la menciona como la instalación de un dilatador en un "asiento" de bicicleta) con el fin de realizar otras actividades a la par del proceso, demostrando una eficacia cercana al 91%. Actualmente este método ya no es sugerido.
- Coito como método de dilatación (conocido como método funcional) que ha demostrado una eficacia cercana al 95% con una tasa de satisfacción del 83%.

No obstante, para seleccionar este tipo de manejo no quirúrgico es necesaria la predisposición de las pacientes y su estabilidad psicosocial, ya que la efectividad del tratamiento o su abandono dependerá de ello (Herlin, Petersen & Brännström, 2020).

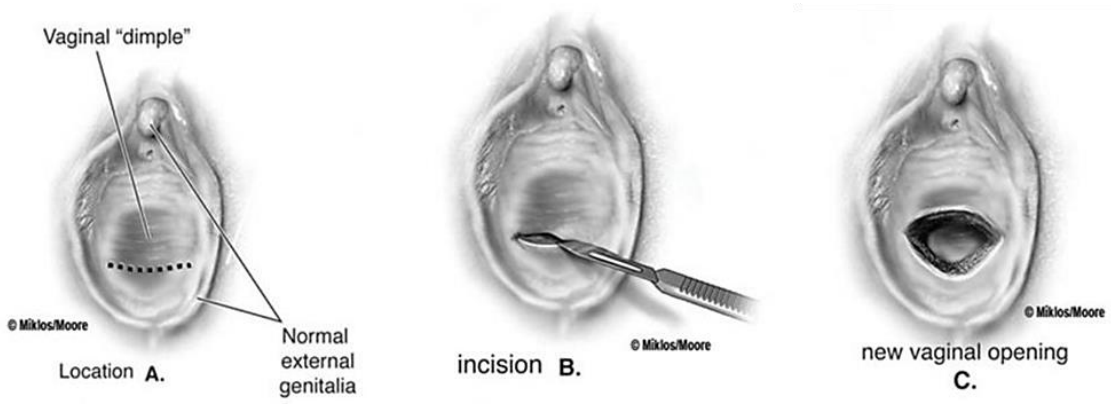
MANEJO QUIRÚRGICO

Cuando la dilatación vaginal ha fallado previamente o cuando el tratamiento de primera elección ha sido rechazado, se optan por métodos quirúrgicos que permiten una reconstrucción y creación quirúrgica de un canal vaginal, y la posibilidad actual de transplante de útero; los cuales serán descritos a continuación.

Creación de una Neovagina: Muchos de los procedimientos han evolucionado desde su descubrimiento. Este método se recomienda a partir de la adolescencia tardía para evitar un fracaso o posibles reintervenciones quirúrgicas innecesarias. Con el paso del tiempo y el aumento de la tecnología, las distintas técnicas existentes se han logrado agrupar en dos categorías (Valappil, Chetan, Wood & Garden, 2012):

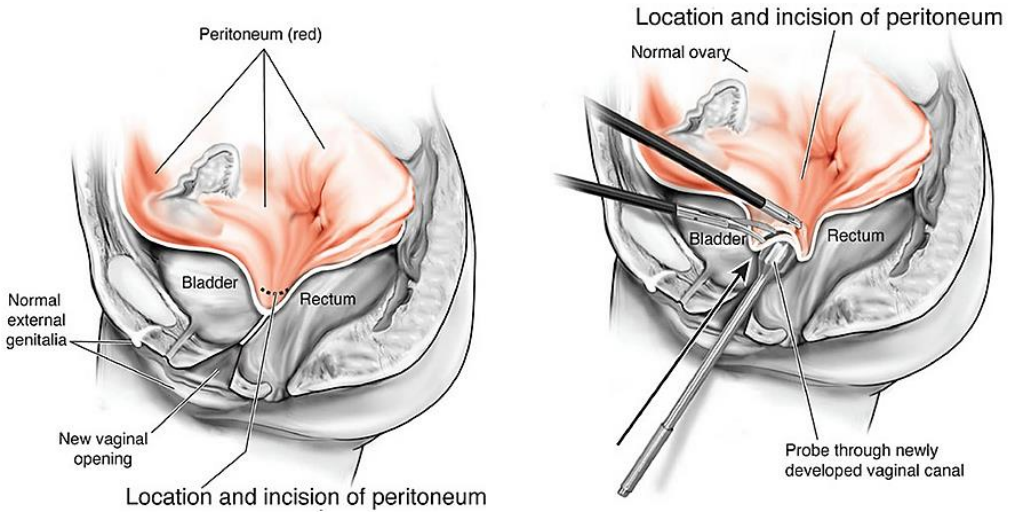
- A base de Tracción: (***VECCHIETTI y DAVYDOV***)
- A base de Auto-Injertos: (***Mc INDOE, Vaginoplastia Sigmoidea y WILLIAMS***)

Figura Nº22. Creación de una apertura vaginal transversal retrohimenal



Tomado de "Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome" (2021) Miklos&Moore Urogynecology. Imagen. Obtenido de: https://www.miklosandmoore.com/mrkh-atlanta/

Figura Nº23. Disección interna creada en el peritoneo en espacio retrovesical



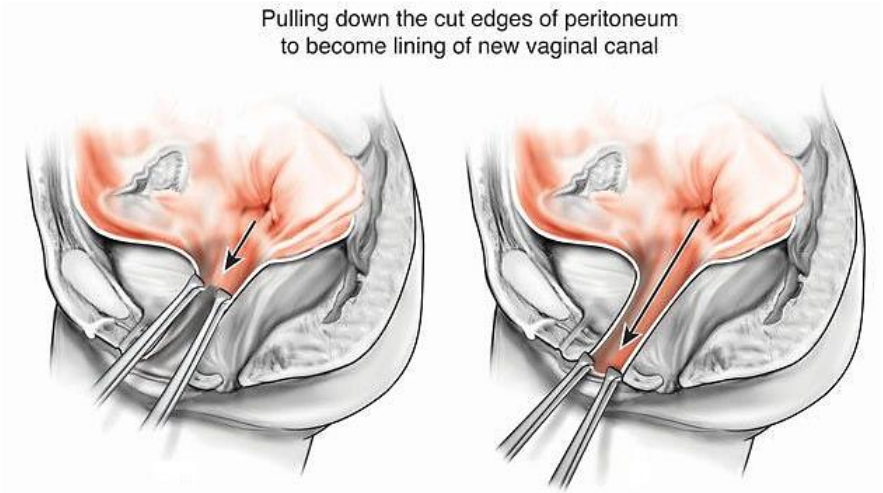
Tomado de "Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome" (2021) Miklos&Moore Urogynecology. Imagen. Obtenido de: https://www.miklosandmoore.com/mrkh-atlanta/

- **Procedimiento de Vecchietti**

  Uno de los procedimientos más utilizados y recomendados en la actualidad. Consiste en la creación de un canal vaginal entre la vejiga y el recto (fondo de saco rectovesical) por medio de la tracción del peritoneo con una oliva de tracción colocada en la vagina. Posterior a la cirugía inicia la fase de invaginación del peritoneo a una velocidad gradual de 1 a 1,5 cm al día, con lo que la neovagina puede alcanzar una longitud de entre 6 - 7 cm y luego hasta 9 cm aproximadamente en 7 a 9 días.

  Luego se retira la oliva de tracción y se procede a la utilización de los dilatadores o complementación con el coito. Se ha demostrado eficacia anatómica del 98% y eficacia funcional del 97%. Puede desarrollarse incontinencia urinaria en muy pocos casos (Valappil, Chetan, Wood & Garden, 2012).

Figura Nº24. Neovagina creada a base de tracción del peritoneo



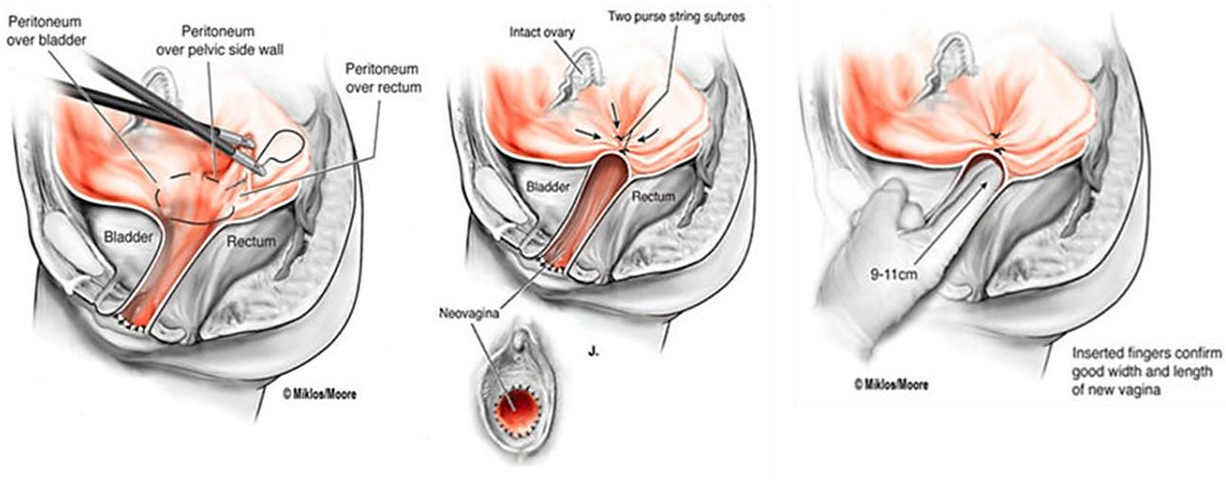
Tomado de "Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome" (2021) Miklos&Moore Urogynecology. Imagen. Obtenido de: https://www.miklosandmoore.com/mrkh-atlanta/

- **Procedimiento de Davydov**

Es otro procedimiento recomendado para la creación de una neovagina. Consiste en realizar una incisión debajo de la uretra y vejiga, diseccionando el tejido retrovesical con ayuda de una sonda o con los dedos para crear un espacio que marcará el nuevo canal vaginal. Se hace una incisión en el peritoneo y se realiza una movilización del propio tejido peritoneal con suturas permanentes desde el interior hacia el exterior directamente al introito vaginal. Y se aproximan con suturas al peritoneo interno para crear una nueva cúpula vaginal.

Luego de la cirugía se procede a la utilización de los dilatadores o complementación con el coito, al igual que en el anterior caso. Esta técnica ha demostrado ser menos dolorosa, muy efectiva en cuanto a anatomía y funcionalidad y posee menos tasas de estancia hospitalaria (Valappil, Chetan, Wood & Garden, 2012).

Figura Nº25. Resultado de neovagina anatómica por tracción del peritoneo



Tomado de "Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome" (2021) Miklos&Moore Urogynecology. Imagen. Obtenido de: https://www.miklosandmoore.com/mrkh-atlanta/

- **Procedimiento de McIndoe**

  Este se considera como el procedimiento quirúrgico más utilizado. Además, es el que mejor éxito anatómico ofrece al momento de las relaciones sexuales.

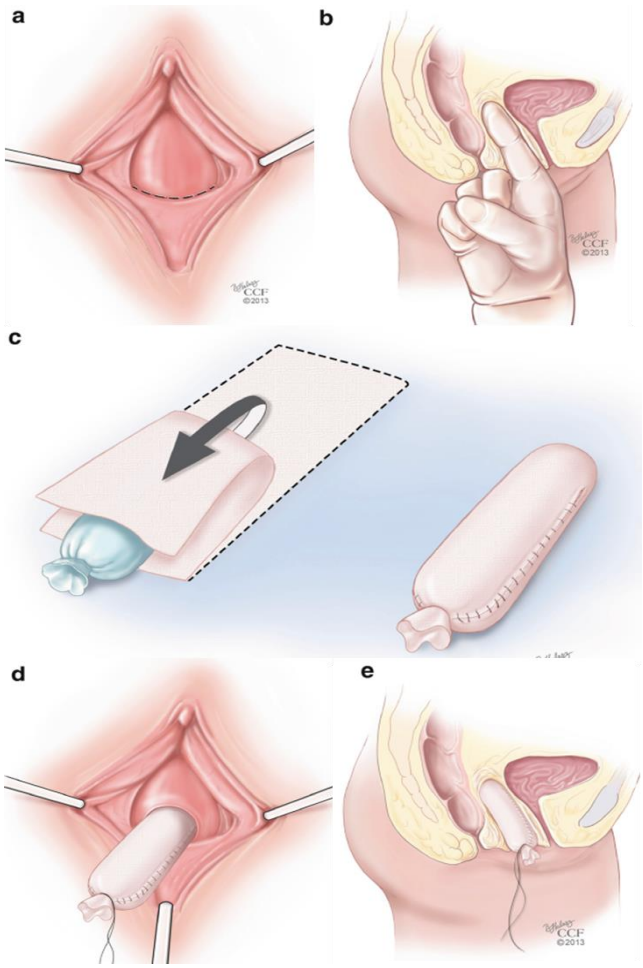
  Se compone de tres etapas o fases:

  - La primera consiste en la creación de un espacio entre la vejiga y el recto por medio de la separación o disección del tejido entre estos dos y así alcanzar el peritoneo. También se realiza una incisión transversal del himen para formar un orificio de entrada y la disección del rafe medio.
  - La segunda consiste en la colocación de un molde vaginal que estará recubierto con un autoinjerto de piel delgada o espesor parcial (es decir formado por epidermis y solo una parte de la dermis), o de espesor total (formado por epidermis y toda la dermis); que generalmente se obtiene de la piel del glúteo (McIndoe clásico), pero también se han reportado casos en los que se utiliza celulosa oxidada regenerada, injertos de amnios y una versión modificada que utiliza esponja de gel hemostático (McIndoe

modificado). Este es suturado o sujeto con ayuda de un suspensorio tipo faja para estar colocado por un período aproximado de 7 a 10 días, posterior a lo cual se lo retira.

- Por último, se coloca un dilatador vaginal de menor tamaño al molde que deberá ser utilizado por un período de 3 meses para evitar una estenosis vaginal. Posterior a este período se indica iniciar relaciones sexuales para mejora de resultados, durante el cual se reporta satisfacción por parte de las pacientes a largo plazo (Antoniadis, Charles, Mejías & Pabón, 2011).

Figura Nº26. Creación de neovagina según McIndoe



Tomado de Thomas, T.N., Ferrando, C.A. (2020). Construction of the Neovagina. In: Firoozi, F. (eds) Female Pelvic Surgery. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-28319-3_18

Desafortunadamente de entre las desventajas principales de este procedimiento se describen las siguientes: estenosis vaginal por falta de uso de dilatadores, cicatrización anómala del tejido en zonas de unión, fracaso del injerto con formación de fibrosis o queloides, necrosis por compresión y posibles fistulas vesicales o rectales (Thomas & Ferrando, 2020).

- **Vaginoplastia Sigmoidea**

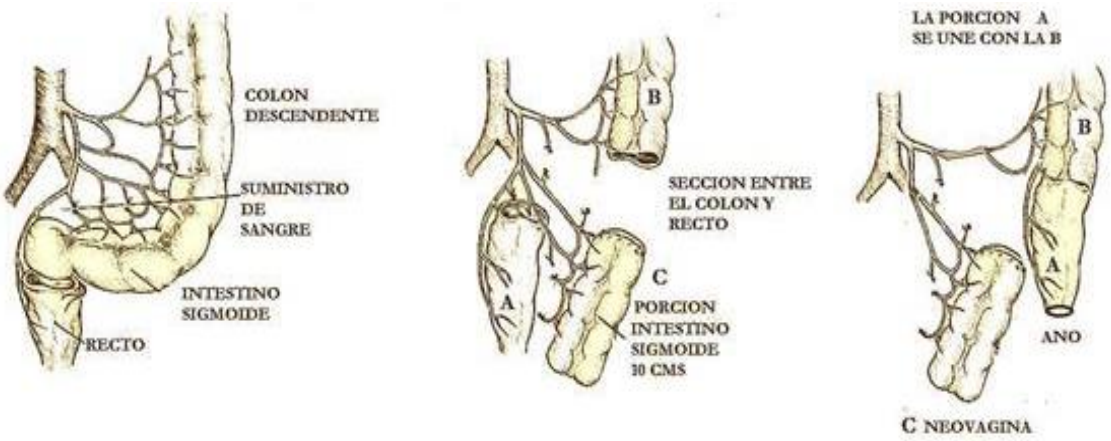
  Procedimiento que poco a poco se va descontinuando en su uso.

  Este utiliza la porción sigmoidea del propio intestino grueso para crear una neovagina; conservando así su vasculatura.

  Si bien es cierto, dentro de sus ventajas se encuentran la reducción en el riesgo de estenosis del tejido y la satisfacción en cuanto al coito (debido a una textura similar a la de una vagina); sus desventajas principales radican en la presencia de secreción vaginal abundante, presencia de un olor desagradable, posibilidad de estenosis vascular y el riesgo de desarrollar cáncer debido al injerto (Valappil, Chetan, Wood & Garden, 2012).

  Para este proceso, es necesario resecar aproximadamente 15cm de intestino y reubicarlo hasta formar una neovagina. Se realiza un cierre superior para formar una cúpula vaginal que esté adherida al peritoneo. Luego del procedimiento se realizan controles aproximadamente en el primero, al sexto y a los doce meses postoperatorios. Si todo trascurre positivamente se realizan controles anuales (Kim, Park, Lim & Lee, 2017).

Figura Nº27. Neovagina creada mediante Colon Sigmoide



Tomado de Baldwin JF. Formation of an artificial vagina by intestinal transplantation. james fairchild baldwin, m.d., of columbus, ohio, Surgeon-in-Chief to Grant Hospital. Ann Surg 1904; 40: 398.

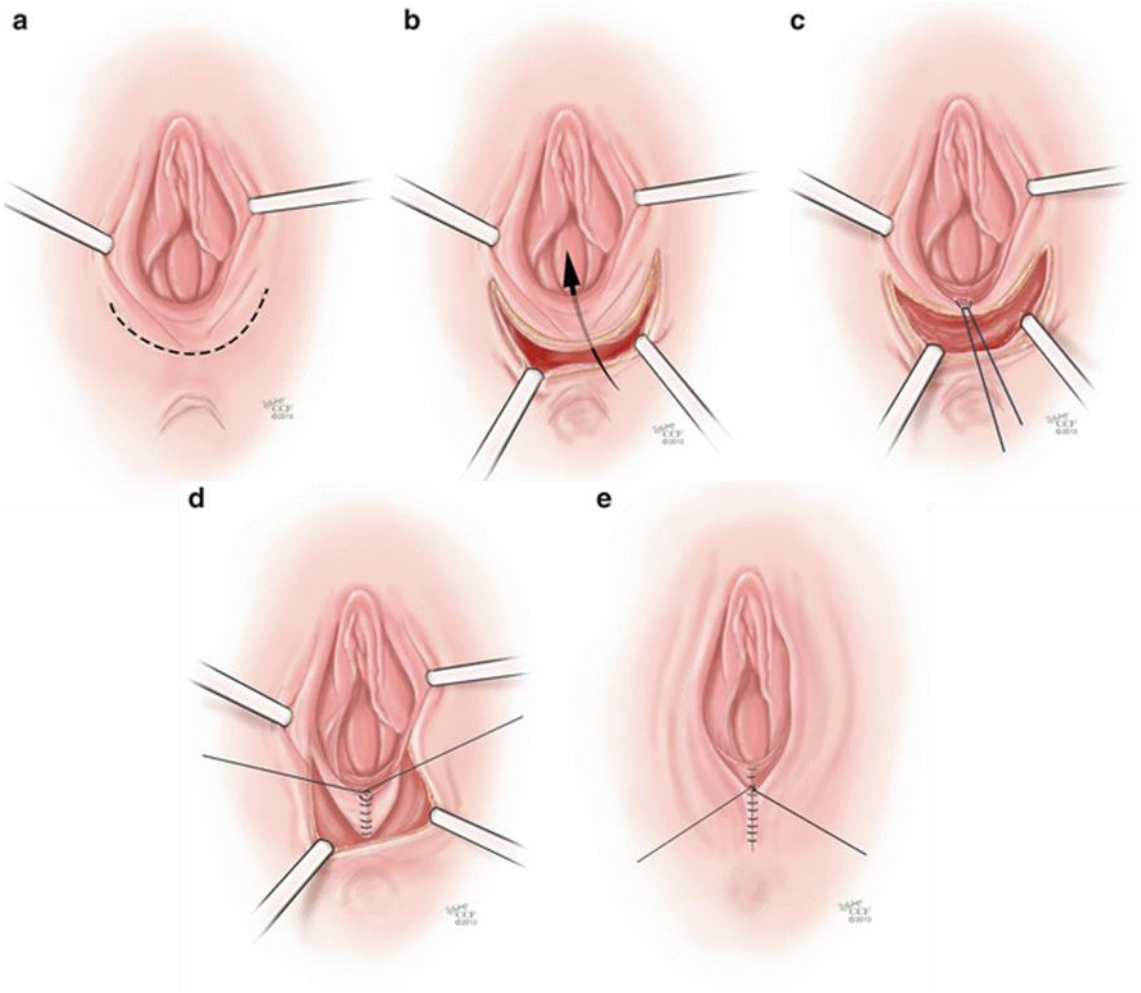
- **Vaginoplastia de Williams**

  Mediante este procedimiento se crea una neovagina no anatómica. Se inicia realizando una incisión en forma de U desde el periné hacia medial a 4cm de los labios mayores a nivel del meato uretral. Se hace tracción del tejido vulvar que dará lugar a un colgajo al interior de los labios mayores.

  Se suturan los dos márgenes internos de la piel de estos últimos desde posterior a anterior, después se suturan los tejidos blandos (grasa subcutánea y musculatura) para aproximarlos entre si y, por último, se sutura continuamente la piel externa de los labios mayores.

  Con este procedimiento se forma un canal vaginal de orientación horizontal sin la utilización constante de dilatadores; sin embargo, este método, aunque menos agresivo resulta ser el menos popular a realizar. Dentro de sus desventajas se encuentran: una longitud vaginal corta (5 a 7cm), un ángulo inusual de penetración durante el coito y la presencia de vello al interior de la neovagina (Valappil, Chetan, Wood & Garden, 2012).

Figura Nº28. Neovagina horizontal creada según Williams



Tomado de Thomas, T.N., Ferrando, C.A. (2020). Construction of the Neovagina. In: Firoozi, F. (eds) Female Pelvic Surgery. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-28319-3_18

Transplante de Útero: Si bien es cierto, con el síndrome MRKH surge un concepto llamado Factor Uterino Absoluto de Infertilidad, el avance tecnológico ha permitido que sea posible recurrir a un transplante para preservar la fertilidad en las pacientes. En un inicio estas pacientes podían recurrir a la gestación subrogada o a la adopción, sin embargo, en muchos países la subrogación no está permitida por lo que hace de este método una buena elección terapéutica (Chmel et al., 2020).

Al momento, los únicos datos que se tienen sobre esta técnica son casos de pacientes que han recibido un transplante de paciente vivo o de donador fallecido; en Estados Unidos, Brasil y algunos pocos países europeos como Suecia y Republica Checa.

De acuerdo a estudios realizados en República Checa y, debido a que las pacientes con SMRKH carecen de ciclos menstruales; el primer paso es la estimulación ovárica. A través de la ecografía se va evaluando el estado ovárico, quien gracias a la administración de fármacos como triptorelina (agonista de la hormona liberadora de gonadotropina de depósito), hormona estimulante del folículo recombinante (FSH) y/o gonadotropina menopáusica humana (hMG); desarrollará al menos uno o más folículos de entre 15 a 18 mm. Posterior a ello se realizará la extracción de ovocitos y su fecundación mediante inyección intracitoplasmática de espermatozoides; con lo que se procede al almacenamiento de minimo 10 blastocistos (en su 5to día) de buena calidad antes del transplante de útero (Chmel et al., 2020).

Posterior al transplante exitoso de útero, se deben esperar entre 10 a 12 meses para descontinuar tóxicos teratogénicos e iniciar con la primera transferencia de embrión cuando el endometrio (previamente preparado con medicamentos proliferativos) tenga un grosor de 7mm. Luego se administrará progesterona intravaginal 3 veces al día por 5 días posterior a la transferencia. Se deberá realizar el adecuado y oportuno seguimiento por ecografía del embrión y del útero (Chmel et al., 2020).

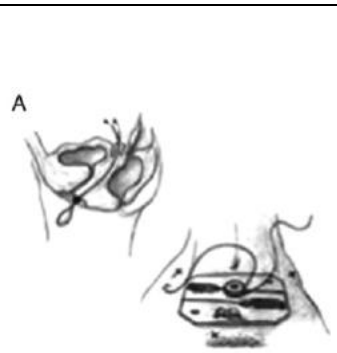
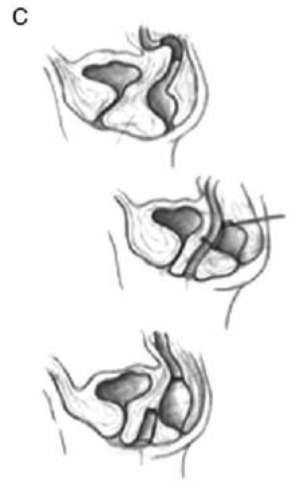
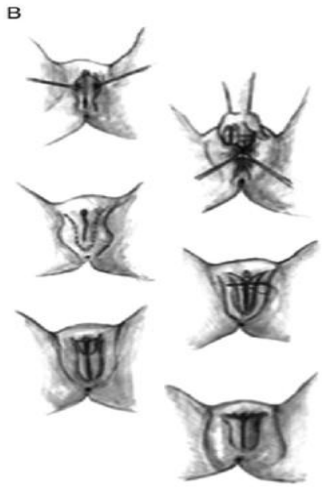
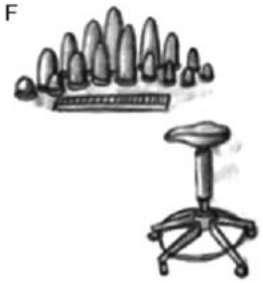
Según esto, internacionalmente ya se está experimentando con el trasplante uterino el cual aún no es de uso rutinario; pero en todo momento se deberán comunicar los beneficios y posibles complicaciones. Teniendo en cuenta estos avances asumo que cuando la paciente estudiada esté en etapa reproductiva se le podrá ofrecer esta u otras tecnologías de punta para lograr su objetivo (Medina, 2022).

Tabla Nº8. Resumen de técnicas reconstructivas vaginales conocidas

	Procedimiento Mc INDOE	**Vaginoplastia SIGMOIDEA**	**Vaginoplastia WILLIAMS**	**Procedimiento VECCHIETTI**	**Procedimiento DAVYDOV**
APROXIMACIÓN QUIRÚRGICA	Perineal	Perineal + Laparotomía	Perineal	Perineal + Laparotomía o Laparoscópica	Perineal + Laparotomía o Laparoscópica
TÉCNICA	Se crea un canal entre la vejiga el recto, que se cubre con injertos de piel de glúteos o ingles. Se coloca un tapón protésico en el nuevo espacio durante una semana.	Se tira hacia debajo de un segmento sigmoideo transresecado hasta el introito y se cierra el extremo para crear una bolsa ciega. Se realiza una anastomosis sigmoidea termino-terminal.	Se realiza una incisión simétrica en forma de U en la vulva, que se extiende hasta el peritoneo creando un canal que se cubre con el colgajo perineal.	Se coloca una oliva de dilatación en la vagina y se sujeta un dispositivo de tracción conectado a la pared pélvica externa durante 7 - 9 días.	Se usa una porción del peritoneo pélvico para crear el canal vaginal. La cúpula vaginal está formada por la aproximación de las estrías fibromusculares
TEJIDO DE LA NEOVAGINA	Piel	Segmento intestinal	Piel perineal	Peritoneo	Peritoneo
USO DE DILATADOR POST CIRUGÍA	SI	NO	SI	SI	SI
PROFUNDIDAD VAGINAL	7 - 9 cm	6 - 8 cm	5 - 7 cm	6 - 9 cm	10 - 12 cm
VENTAJAS	Coito satisfactorio Coito a partir de los 3 meses	Preferido por cirujanos pediátricos	Cirugía local Coito a partir de los 6 meses	Mucosa vaginal normal Coito a partir de los 3 meses	Buena lubricación Coito satisfactorio y permitido a partir del mes
DESVENTAJAS	Incomodidad con el uso de dilatadores Cicatrices en zonas donantes Rechazo de colgajos	Secreción vaginal crónica y mal olor Posibilidad de neoplasia intraepitelial y carcinoma en el injerto	Crecimiento de vello al interior de la neovagina Resequedad vaginal	Incomodidad con el uso de dilatadores y dispositivos de tracción	No hay comodidad al usar dilatadores
USO	**NO RECOMENDADO**			**RECOMENDADO**	

Tomado de: *Torres-de la Roche, L.A., Devassy, R., Gopalakrishnan, S., de Wilde, M.S., Herrmann, A., Larbig, A., & de Wilde, R.L. (2016). Plastic neo-vaginal construction in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: an expert opinion paper on the decision-making treatment process. GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW, 5.* ***Modificado por Rafael Medina (2022)***

Figura Nº29. Esquemas gráficos de reconstrucción neovaginales

Procedimiento Vecchietti	Procedimiento Davydov	Procedimiento McIndoe
		
Vaginoplastia Sigmoidea	**Procedimiento Williams**	**Esquema dilatadores y silla de bicicleta**
		

Tomado de**: Callens, Nina & Cuypere, Griet & De Sutter, Petra & Monstrey, Stan & Weyers, Steven & Hoebeke, Piet & Cools, Martine. (2014). An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. Human reproduction update. 20.10.1093/humupd/dmu024. **Modificado por Rafael Medina (2022)

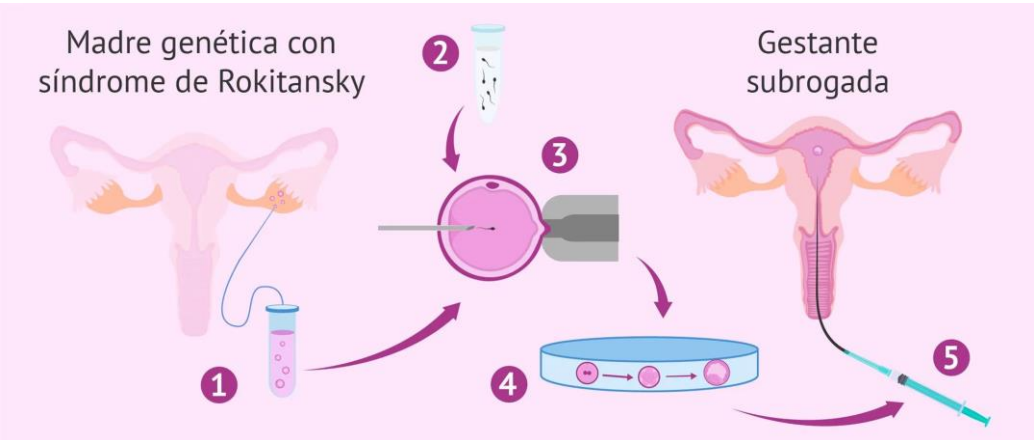
GESTACIÓN SUBROGADA

La incapacidad para reproducirse o tener descendencia resulta ser uno de los aspectos que más afectan la salud psicoemocional de las pacientes con SMRKH. Es de vital importancia analizar el deseo de tener hijos por parte de la paciente y la disposición de la

mujer subrogada, para poder brindar las alternativas que en ese momento estén disponibles en nuestro país o en el extranjero. Al momento actual la gestación subrogada es el método de elección. En nuestro país hay una amplia experiencia para este tipo de procedimiento con óptimos resultados. Su desventaja es el alto costo económico (Medina, 2022).

Esta técnica se inicia con la estimulación ovárica para la maduración de uno o varios folículos en la paciente con SMRKH. El reto es la obtención de los ovocitos debido a la ausencia de canal vaginal aunque se haya creado la neovagina. Según la literatura, es necesaria la extracción transabdominal o laparoscópica. Posterior a la recolección, el procedimiento transcurre sin cambios para finalizar con la implantación del o los embriones en el útero de la mujer subrogada. No obstante, está siempre presente la inquietud o el miedo de transmitir la patología a la descendencia, por lo cual debe explicarse de manera clara la forma de herencia y los riesgos de recurrencia del síndrome (Brännström & Dahm-Kähler, 2018).

Figura Nº30. Esquema de fertilización in vitro para Gestación Subrogada



Tomado de Síndrome de MRKH (2021) *Reproducción Asistida*. Imagen. Obtenido de: https://www.reproduccionasistida.org/ausencia-de-utero-sindrome-de-rokitansky-kuster-hauser/

MANEJO PSICOSOCIAL

Como ya se ha mencionado antes, el SMRKH tiene un gran impacto psicológico, familiar y social en las pacientes diagnosticadas. Es necesario tener precaución al momento de compartir la noticia con la paciente y sus familiares, esto debido a que su diagnóstico generalmente ocurre en la adolescencia durante el cual existen muchos cambios por los que se encuentran atravesando las pacientes; haciéndolas más propensas a episodios de depresión o ansiedad. Esto se ve influenciado por las redes de apoyo que rodean a las pacientes con SMRKH, como lo son:

- Ámbito familiar, que engloba a sus padres principalmente y/o hermanos.
- Social, haciendo referencia a amistades y desenvolvimiento con sus semejantes en relaciones interpersonales.
- Cultural, que va de la mano con las creencias religiosas y costumbres de cada persona
- Pareja, en el caso de tenerla, para afrontar temas en cuanto a intimidad e hijos.
- Personal, con el grado de madurez al momento del diagnóstico, cambios físicos, balance hormonal, autoestima, y emociones (Medina, 2022).

Pocos son los estudios publicados que brindan información sobre el cómo se afronta la patología, las dificultades de asimilación o el impacto que produce sobre el estilo de vida.

Debido a que muchas pacientes tienen dificultades para expresar sus miedos, inseguridades, dudas o emociones; la OMS sugiere que cualquier profesional de la salud esté en capacidad de relatar todos los conceptos referentes a la patología y sexualidad.

Y a su vez, los psicólogos o sexólogos puedan abordar las distintas psicoterapias disponibles para empoderar a las pacientes sobre los distintos desafíos psicosexuales

existentes. Esto pudiéndose realizar en psicoterapia de manera individual o colectiva en el caso de los grupos de apoyo a mujeres con SMRKH; a más de alentarlas a tener seguridad en contárselo a alguien cercano (Herlin, Petersen & Brännström, 2020).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El síndrome MRKH es considerado como una patología causada por defectos en el desarrollo sexual, que se acompaña de características que pueden llegar a ser confundidas con otras patologías similares con rasgos aislados o priorizando otras malformaciones por sobre SMRKH. Y se toma a la amenorrea primaria como principal característica clínica que nos abre un abanico de patologías relacionadas a ella.

Tabla Nº9. Diagnósticos diferenciales de SMRKH

	MRKH MURCS	**Atresia vaginal aislada**	**Defectos de WNT4**	**Síndrome de insensibilidad androgénica**	**Himen Imperforado**	**VATER y Espectro FAV**
Tercio superior vagina	Ausente	Variable	Ausente	Ausente	Presente	Atresia
Útero	Ausente	Presente	Ausente	Ausente	Presente	Aplasia
Gónadas	Ovario Presente o Ausente	Ovario	Ovario normal o masculinizado	Testículo	Ovario	Ovario
Desarrollo mamario	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Vello púbico	Normal	Normal	Normal	Escaso	Normal	Escaso
Menstruación	Amenorrea primaria	Hemato-colpos	Amenorrea primaria	Amenorrea primaria	Hematocolpos Hematometra	Ausente o Irregular
Hiper-androgenismo	No	No	Si	No	No	No
Cariotipo	46,XX	46,XX	46,XX	46,XY	46,XX	46,XX

Tomado de: *Morcel, K., Camborieux, L., & Guerrier, D. (2007). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2(1), 13. doi:10.1186/1750-1172-2-13* ***&*** *Liszewska-Kapłon M, Strózik M, Kotarski Ł, Bagłaj M, Hirnle L. (2020) Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome as an interdisciplinary problem. Adv Clin Exp Med. 2020;29(4):505–511. doi:10.17219/acem/118850.* ***Modificado por Rafael Medina (2022)***

La amenorrea es definida por la ACOG (Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología) como la ausencia de menstruación, que puede ser primaria o secundaria:

- La amenorrea primaria es la ausencia de la primera menstruación (hasta máximo los 15-16 años) en pacientes con crecimiento normal y características sexuales secundarias normales. La ausencia a los 13-14 años con características anormales, requiere evaluación urgente.
- La amenorrea secundaria es la ausencia de menstruación durante ≥ 6 meses o luego de 3 ciclos de establecidos los ciclos menstruales regulares.

De acuerdo a la sintomatología presente en SMRKH, y siendo la amenorrea primaria el principal motivo de consulta de las pacientes, se deberá realizar una investigación a profundidad con una historia clínica completa que incluya antecedentes completos; un examen físico haciendo énfasis en la región genitourinaria, además de la inspección y valoración del desarrollo sexual secundario en el caso de pacientes que ya hayan pasado la pubertad. Se requerirá también exámenes complementarios que incluyan un perfil de laboratorio completo con estudios hormonales a más de un cariotipo y una evaluación imagenológica integral. Teniendo en cuenta esto, se describen las patologías de mayor a menor sospecha con SMRKH debido a la similitud de sus síntomas presentes al momento de la consulta:

- **ATRESIA VAGINAL AISLADA**

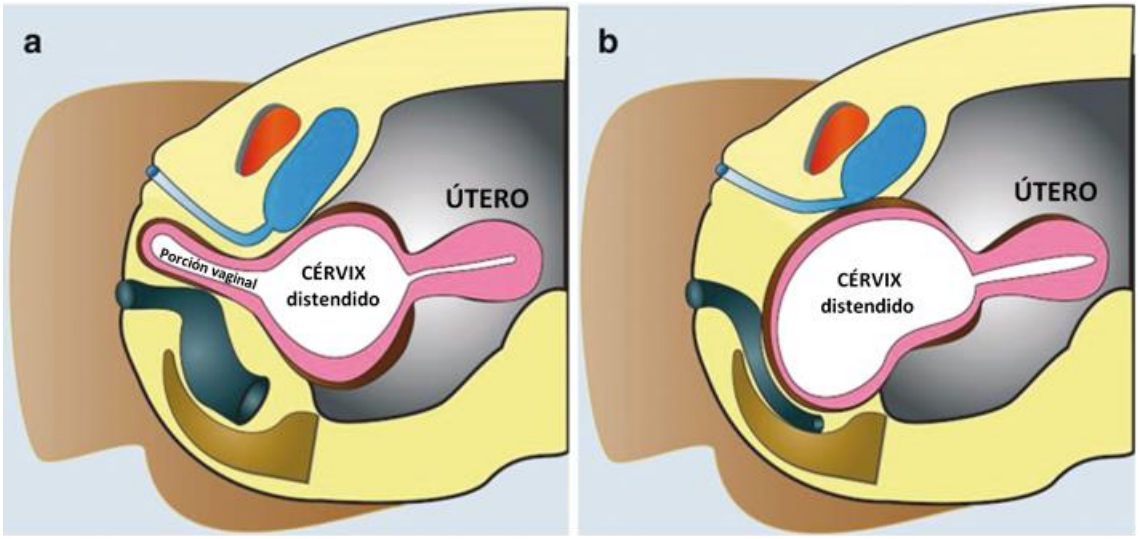
  La atresia vaginal aislada es una anomalía congénita de presentación infrecuente en la cual no existe canal vaginal en el aparato reproductor femenino. Se presenta en 1 de cada 4500 niñas nacidas vivas y su diagnóstico es tardío.

Esta ocurre debido a una falla embriológica en la canalización del seno urogenital al momento de la fusión de la porción caudal de los conductos paramesonéfricos, lo que provoca que se desarrolle el útero y las trompas uterinas, pero que no se forme un canal vaginal (Slaoui et al., 2020).

Generalmente las pacientes acuden a la consulta durante la adolescencia (entre los 14 y 15 años aproximadamente) por amenorrea primaria y sintomatología de dolor pélvico cíclico crónico.

Al examen físico se encuentra la presencia de caracteres sexuales secundarios y lo que se asemejaría ser una masa pélvica dura y dolorosa sugestiva de hematocolpos y hematometra. A la inspección genital se encontrarán genitales externos femeninos normales; sin embargo, a la exploración vaginal se hallará una depresión vaginal en lugar del introito vaginal (Slaoui et al., 2020).

Figura Nº31. Esquema de Atresia y Agenesia Vaginal



Tomado de Al-Salem, A.H. (2020). Vaginal Atresia, Agenesis and Vaginal Septum. In: Pediatric Gynecology, 181–216. Springer. doi: 10.1007/978-3-030-49984-6_11. Obtenido de: https://media.springernature.com/lw685/springer-static/image/chp%3A10.1007%2F978-3-030-49984-6_11/MediaObjects/493040_1_En_11_Fig13_HTML.png
Modificado por Rafael Medina (2022)

Su diagnóstico es clínico apoyado por estudios de imagen como la ecografía transabdominal la cual puede determinar presencia de contenido al interior del cérvix o del útero ya sea sanguíneo (hematocolpos, hematómetra) o secreción mucosa hidrometrocolpos). También hay reportes de pacientes que acuden por dolor durante el coito, dificultad a la penetración o penetración incompleta (Slaoui et al., 2020).

Su tratamiento es netamente quirúrgico en el cual se logra una recanalización vaginal o a su vez la creación de una neovagina, la cual se mantendrá en seguimiento médico con dilatadores. Al momento de la intervención también se procederá a drenar el contenido sanguinolento encontrado al interior (Slaoui et al., 2020).

- **DEFECTOS DE WNT4**

En la literatura revisada, son desconocidos o se han descrito muy pocos casos referentes a defectos del gen WNT4. De los cuales, se explicarán dos a continuación.

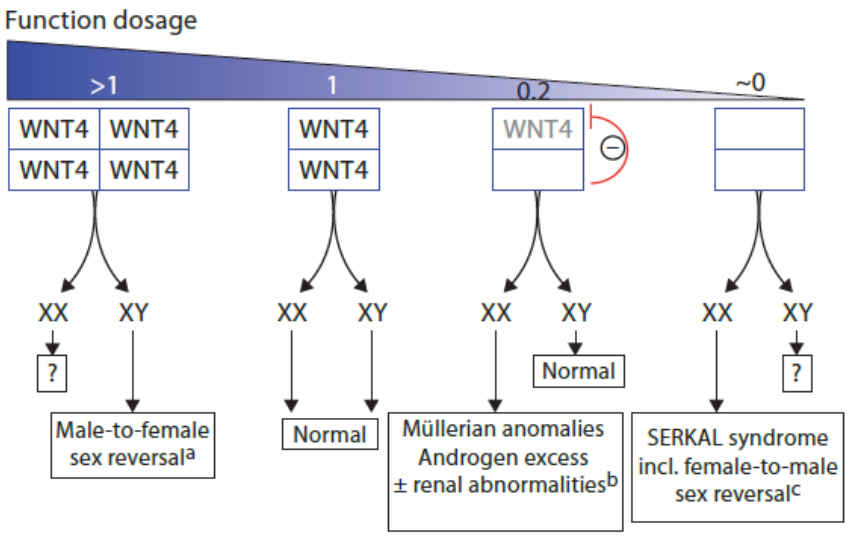
Sustituciones de Bases Nitrogenadas

Un ejemplo de estos, son las sustituciones de las bases nitrogenadas guanina por adenina. Como ya se explicó anteriormente el gen WNT4 es importante para frenar el desarrollo masculino del embrión, sin embargo, su alteración puede provocar repercusiones en mantener la expresión de los genes HOX (9, 10, 11 y 13) que se encargan de la progresión en el desarrollo de los conductos paramesonéfricos (Biason-Lauber & Konrad, 2008).

Estas pacientes se presentan con amenorrea primaria. Al examen físico se puede constatar un fenotipo femenino normal y genitales externos normales. Para su diagnóstico por imagen se puede realizar ecografía o resonancia magnética, lo que nos demostrará la presencia de ovarios (normales o ectópicos), y la ausencia de útero y vagina que pueden asociarse a alternaciones urinarias como la agenesia renal unilateral. En exámenes complementarios encontraremos niveles normales hormonales, destacando un aumento en niveles de andrógenos (Biason-Lauber, Konrad, Navratil & Schoenle, 2004).

Su tratamiento también está orientado hacia la construcción quirúrgica de una neovagina y el ofrecer distintas opciones si existe el deseo de concepción.

Figura Nº32. Variaciones en la actividad y función del gen WNT4



Tomado de Biason-Lauber, A., & Konrad, D. (2008). WNT4 and Sex Development. Sexual Development, 2(4-5), 210–218.

Síndrome de SERKA

Otro ejemplo, son las duplicaciones o deleciones del gen. El síndrome de SERKA es una alteración que lleva su nombre por sus siglas en ingles, caracterizada por

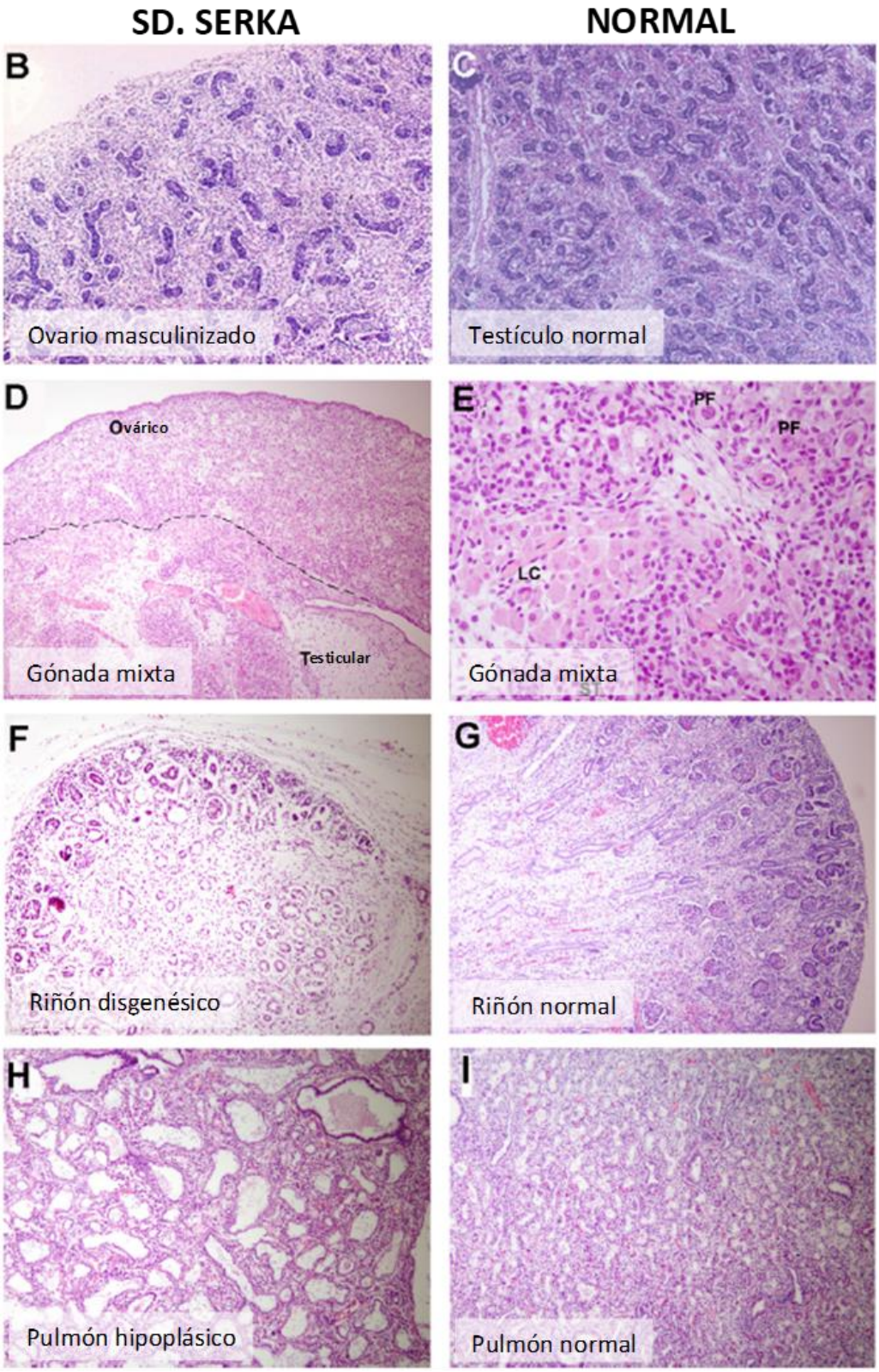
reversión sexual y un desarrollo anormal de riñones, glándulas suprarrenales y pulmones. Se presenta en 1 por cada millón de embarazos y su diagnóstico generalmente es prenatal. Es una patología autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen WNT4 que ocasionan la pérdida de su funcionalidad (menos del basal) afectando la determinación sexual y la organogénesis. Esto da como resultado que, embriones genéticamente femeninos (46,XX) con pérdida de función del gen WNT4, sufran una reversión sexual hasta desarrollar fenotipos masculinos con distintos grados de masculinización (Mandel et al., 2008).

Estos embarazos cursan aparentemente como fetos masculinos normales; hasta que, por medio de la ecografía morfológica (18 a 24 semanas de gestación), se logran identificar varias anormalidades en riñones, suprarrenales y pulmones. Es de importancia señalar que en los estudios de patología de estos fetos se encuentran alteraciones como (Mandel et al., 2008):

- Existencia de tejido testicular desorganizado (ovario masculinizado) o coexistencia de tejido testicular y ovárico en la misma gónada
- Presencia de malformaciones en genitales masculinizados
- Riñones inmaduros de corteza delgada con pocos glomérulos y túbulos proximales indiferenciados
- Tejido pulmonar con marcada dilatación de vías respiratorias distales

Esto da como lugar la pérdida del embarazo debido a abortos espontáneos o la interrupción del mismo por decisión de la gestante, ya que resultan ser incompatibles con la vida (Mandel et al., 2008).

Figura Nº33. Diferencias entre Sd. de SERKA y un feto normal a las 19 semanas



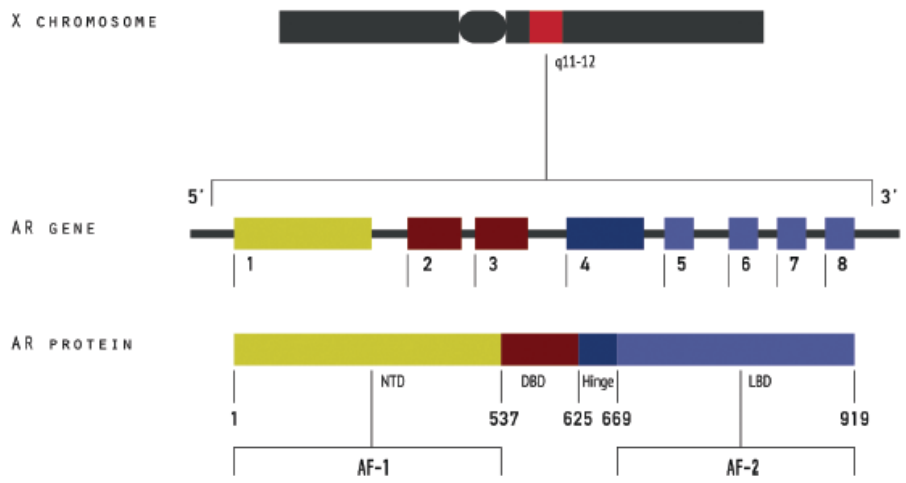
Tomado de Mandel, H., Shemer, R., Borochowitz, Z. U., Okopnik, M., Knopf, C., Indelman, M., Sprecher, E. (2008). SERKAL Syndrome: An Autosomal-Recessive Disorder Caused by a Loss-of-Function Mutation in WNT4. The American Journal of Human Genetics, 82(1), 39–47. ***Modificado por Rafael Medina (2022)***

➢ SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD ANDROGÉNICA (AIS)

Este síndrome, conocido también como Síndrome de Morris o feminización testicular, se considera como una patología inusual del desarrollo sexual que entra en el espectro de la intersexualidad. Es una patología recesiva ligada al cromosoma X, causada por una mutación en el gen del receptor de andrógenos. Es necesario citar esta enfermedad; sin embargo, la diferencia radica en el cariotipo. Mientras que las pacientes con SMRKH son 46,XX, las pacientes con Insensibilidad Androgénica son 46,XY (Batista et al., 2018).

Esta se produce por defectos en el sitio de unión a hormonas del receptor androgénico, evitando así su transactivación. Como se sabe, los andrógenos son importantes para el desarrollo sexual masculino; sin embargo, la presencia de alteraciones del sitio de unión del receptor genera una resistencia androgénica inclusive a los andrógenos exógenos; lo que da como resultado una feminización del embrión (Singh & Ilyayeva, 2021).

Figura Nº34. Estructura del gen y proteína del Receptor de Andrógenos



Tomado de Batista, R. L., Costa, E. M. F., Rodrigues, A. de S., Gomes, N. L., Faria, J. A., Nishi, M. Y., … Mendonca, B. B. de. (2018). Androgen insensitivity syndrome: a review. Archives of Endocrinology and Metabolism, 62(2), 227–235.

Todas las pacientes se presentan con amenorrea primaria y vello axilar y púbico escaso o ausente; sin embargo, clínicamente pueden presentarse de tres formas:

- **LEVE (MAIS):** Se presenta con un fenotipo masculino normal. A la exploración física se destaca la presencia de ginecomastia solo durante la pubertad y nulas o mínimas alteraciones genitales como micropene. Se suele diagnosticar generalmente cuando existe la sospecha de infertilidad.
- **PARCIAL (PAIS):** Su prevalencia es de 4 por cada 100000 nacidos vivos. Al examen físico se observan una serie de grados fenotípicos que se presentan con ginecomastia y alteraciones específicas de los genitales, como las hipospadias o hendiduras vaginales de hasta 4cm de longitud.
- **COMPLETO (CAIS):** Su prevalencia es de 1 por cada 20400 a 99100 genéticamente hombres. Físicamente se presentan con un fenotipo femenino de talla alta con desarrollo de caracteres sexuales y genitales externos femeninos. A la exploración se puede valorar la presencia de hernias inguinales que podría corresponder con un testículo no descendido, y puede ser posible observar un canal vaginal rudimentario de menos de 8cm de longitud (Singh & Ilyayeva, 2021).

Para el diagnóstico de esta patología, a más de la exploración clínica, son necesarios:

Cariotipo: Ya que es necesario confirmar que se trata de un individuo 46,XY.

Exámenes de Laboratorio: Con mediciones hormonales normales de LSH pero elevadas de LH y Estradiol. Además, presentan concentraciones normales o elevadas de testosterona y hormona antimülleriana (Batista et al., 2018).

Estudios de Imagen: Se puede realizar una ecografía transabdominal o una resonancia magnética, siendo esta última considerada como el método de elección, para constatar la ausencia de útero, vagina y anexos. Se suelen localizar las gónadas masculinizadas en región abdominal o inguinal (Batista et al., 2018).

Figura Nº35. RMN de paciente pediátrica con Sd. de Insensibilidad Androgénica



Figura 2. RMN de pelvis. Presencia de testes en ambos canales inguinales

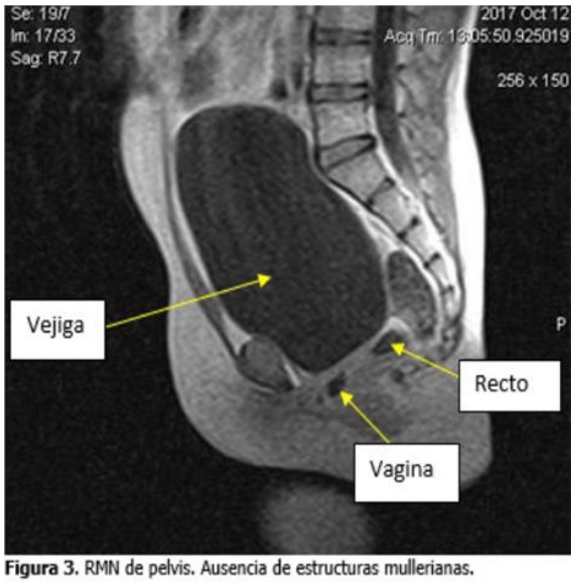


Figura 3. RMN de pelvis. Ausencia de estructuras mullerianas.

Tomado de Brito Vázquez, M., Brito García, Á., & Batista García, D. (2020). Síndrome de Morris completo. Presentación de un caso. Revista Finlay, 10(1), 56-61.

Para su tratamiento, es necesario el acompañamiento psicoemocional al paciente y su familia sobre las decisiones a tomar. Las consideraciones específicas varían de acuerdo a las formas de presentación de la enfermedad.

En pacientes **PAIS** se debe realizar la reasignación de sexo apropiada e iniciar el reemplazo hormonal.

- Para aquellos que han sido criados como hombres: La corrección de hipospadias, ginecomastia y del descenso testicular; y la suplementación de andrógenos en la pubertad (Singh & Ilyayeva, 2021).

- Las personas que han crecido como mujeres: La resección de las gónadas para evitar su transformación maligna y suplementación de estrógenos en la pubertad (Singh & Ilyayeva, 2021).

En pacientes **CAIS** se podrá intervenir en dos escenarios:

- Durante la infancia: Se podrá realizar la extracción de las gónadas aún sin tener riesgo de transformación maligna, y luego iniciar la suplementación de estrógenos para inducir la pubertad (Singh & Ilyayeva, 2021).
- Durante la juventud: La pubertad ocurrirá de manera normal y posteriormente se podrá realizar la extracción de las gónadas por su riesgo de transformación maligna (Singh & Ilyayeva, 2021).

- **HIMEN IMPERFORADO**

Es una de las patologías más infrecuentes del desarrollo del tracto genital femenino. Se presenta con una incidencia del 0,05 al 0,1% y su diagnóstico generalmente es tardío, durante la adolescencia. Este se produce debido a alteraciones esporádicas en el desarrollo del seno urogenital, por lo que se deben evaluar anomalías genitourinarias (Lee, et al., 2019).

Clínicamente la mayoría de pacientes suelen presentarse con amenorrea primaria acompañado de un fuerte dolor abdominal. Al examen físico se puede corroborar la presencia de una masa abdominal dura y dolorosa; y a la examinación genital se observa la presencia de un abombamiento de la membrana himeneal. Sin embargo; es posible que algunas pacientes se encuentren asintomáticas y que otras tengan sintomatología genitourinaria asociada como retención o alteración de la

frecuencia urinaria, infección de vías urinarias o incluso menstruaciones alteradas (Oliveros Andrade & Dueñas, 2018).

Su diagnóstico puede ser realizado durante la etapa neonatal con la presencia de hidrocolpos o hidrometrocolpos (secreción fetal acumulada por estrógenos maternos); o en la adolescencia a través del examen físico apoyándose con exámenes de imagen como una ecografía o resonancia magnética, las cuales permitirán evaluar dicha masa pélvica como hematocolpos o hematometra en presencia de anatomía vaginal normal (Lee, et al., 2019).

Figura Nº36. Himenotomía e himenoplastía en paciente con Himen Imperforado



Tomado de Oliveros Andrade, Oskar Andrey, & Dueñas, Juan Carlos. (2018). Himen Imperforado en paciente pediátrico. Reporte de Caso. Revista Científica Ciencia Médica, 21(2), 37-41. ***Modificado por Rafael Medina (2022)***

Su tratamiento consiste en drenar el contenido mediante dos procedimientos:

- Himenectomía en forma de X, de T o de cruz (+).
- Himenotomía simple de forma anular, con incisión vertical o transversal; en aquellas pacientes que deseen preservar su concepción de virginidad (Lee, et al., 2019).

- **SIMILITUDES CON SMRKH tipo II (MURCS)**

Estas patologías se considerarían como las últimas en descartarse antes de pensar en síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, ya que comparten solamente alteraciones similares a las encontradas en el tipo II o MURCS que no involucran anomalías müllerianas.

Asociación VATER/VACTERL

Llamada así, por sus siglas en inglés, ya que posee importantes malformaciones vertebrales, atresia anal, defectos cardíacos y vasculares, fístula traqueoesofágica, anomalías renales y anomalías de las extremidades (Solomon, 2011).

Se cree que su prevalencia, aunque difícil de estimar, está entre 1 por cada 10000 a 40000 niños (<1 a 9 por cada 100000). La asociación VACTERL es provocada por un grupo de diversas malformaciones originadas en mutaciones de múltiples vías de señalización SHH (Sonic Hedgehog) necesarias para la organogénesis; y que según algunos estudios se desarrolla más en hombres, debido a algún tipo de influencia por tener una herencia ligada al cromosoma X (Solomon, 2011).

Clínicamente encontramos las siguientes malformaciones (Solomon, 2011):

- **Malformaciones Vertebrales.** Presentes en un 40 a 50%. Generalmente cursa con un gran abanico de anomalías; involucrando estructuras como: radio, costillas, sacro y vertebras (fusión, ausencia, displasia). Se destacan patologías como la escoliosis que tiene oportunidad de ser corregida.

- **Ano Imperforado.** Presentes en un 55 a 90%. Generalmente cursa con signos de obstrucción crónica y dolorosa, y no se logra tomar datos como la temperatura rectal del infante.
- **Malformaciones Genitourinarias.** Presentes en un 25%. Generalmente cursan con fistulas vesicorrectales y leves anomalías müllerianas.
- **Malformaciones Cardíacas.** Presentes en un 40 a 80%. Generalmente cursa con múltiples anomalías cardíacas de las cuales, las estructurales, suelen ser las mas comunes. También se incluyen las variantes aisladas como foramen oval y ductus arterioso persistente.
- **Fistula Traqueoesofágica.** Presentes en un 50 a 80%. Generalmente suele ser detectada en presencia de polihidramnios, ausencia de burbuja gástrica, asfixia o imposibilidad de pasar un tubo nasogástrico.
- **Malformaciones Renales.** Presentes en un 50 a 80% y que dependen de la anomalía. Generalmente cursa con agenesia unilateral o bilateral, riñón en herradura o displasia renal.
- **Malformaciones de Extremidades.** Presentes en un 40 a 50%. Generalmente cursa con anomalías de la extremidad superior incluyendo al radio, polidactilia o aplasia/hipoplasia del pulgar. Sin embargo, existen muy pocos casos en los que también presentan anomalías en miembros inferiores.

Su diagnóstico puede ser en su mayoría clínico debido a las malformaciones que pueden ser identificadas a simple vista; sin embargo, dependiendo de la anomalía a ser estudiada se requerirán exámenes complementarios. Estos incluyen: ecografía, rayos X, ecocardiograma y/o resonancia magnética (Solomon, 2011).

En cuanto al tratamiento se puede dividir en dos momentos. Durante el período neonatal se deben corregir quirúrgicamente y de forma inmediata aquellas malformaciones que puedan poner en peligro o que sean incompatibles con la vida; entre ellas, las cardíacas, genitourinarias y el ano imperforado. A largo plazo se deberán ir corrigiendo las demás malformaciones de acuerdo a su grado de impacto a medida que se va desarrollando y creciendo el paciente; entre ellas, las vertebrales, renales y esqueléticas (Solomon, 2011).

Tabla Nº10. Similitudes y diferencias de SMRKH con VACTERL y FAV

MRKH / MURCS	***VATER / VACTERL***	***Espectro FAV***
Aplasia Uterina	Aplasia Uterina	Aplasia Uterina
Aplasia Vaginal	Aplasia/Atresia Vaginal	Aplasia Vaginal
Malformaciones Renales	Malformaciones Renales	Malformaciones Renales
Fusión Vertebral Escoliosis y Espina bífida	Defectos Vertebrales Defectos de costillas	Defectos Vertebrales
----------	Hipoplasia del pulgar Hipoplasia del carpo Polidactilia	Hipoplasia del pulgar
Sordera neurosensorial	----------	Sordera y Microtia Malformaciones de la oreja Implantación baja de orejas
Asimetría facial	----------	Asimetría facial Hipoplasia malar y maxilar Micrognatia y Macrostomía
----------	----------	Labio leporino Paladar y Lengua hendida
----------	----------	Microftalmos y Estrabismo Glaucoma y Coloboma
----------	Atresia anal Fistula traqueoesofágica	----------
Defectos cardíacos	Defectos cardíacos	Defectos cardíacos

Tomado de: *Guerrier, D., Mouchel, T., Pasquier, L., & Pellerin, I. (2006). The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (congenital absence of uterus and vagina) – phenotypic manifestations and genetic approaches. Journal of Negative Results in BioMedicine, 5(1).* ***Modificado por Rafael Medina (2022)***

Espectro FAV

También conocido como síndrome de Goldenhar o primer y segundo arcos branquiales, tiene su nombre debido a que esta patología presenta un espectro de malformaciones facio-aurículo-vertebrales de los arcos faríngeos. Se presenta con incidencia de 1 por cada 500 a 3000 recién nacidos vivos, siendo más frecuente en varones con una relación 2:1 (Muñoz-Pedroza & Arenas-Sordo, 2013).

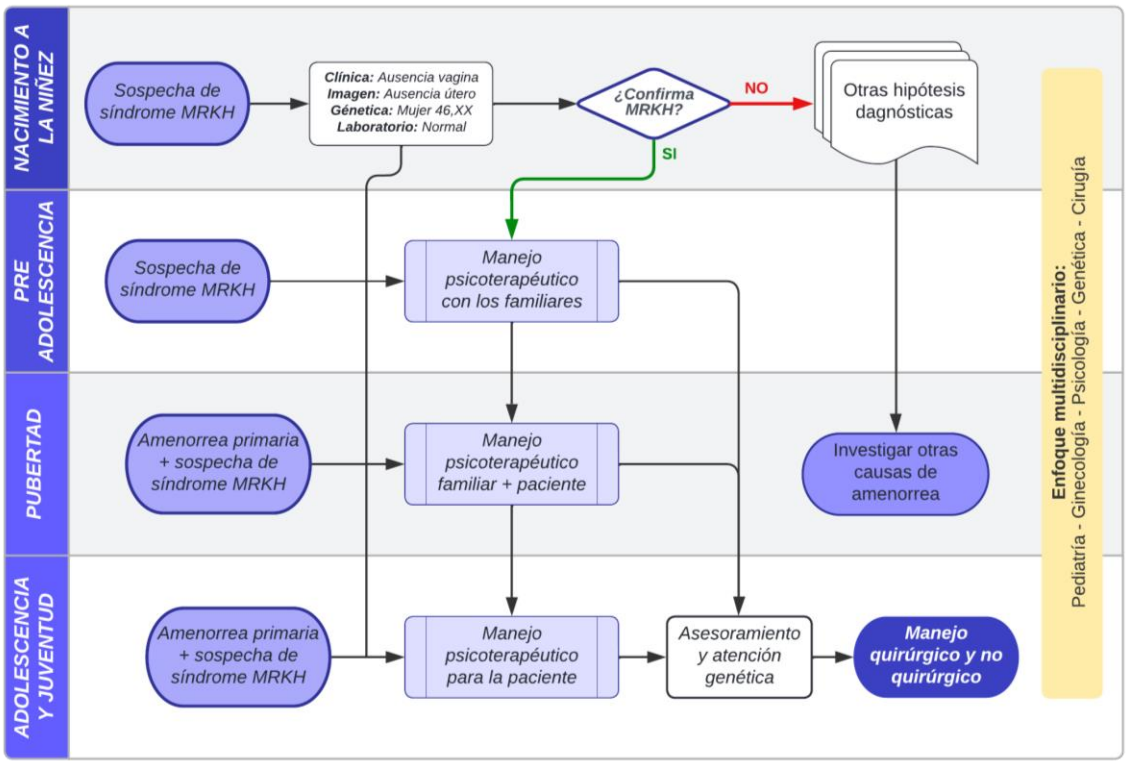
Se han planteado distintas hipótesis sobre la inactivación de genes necesarios para el desarrollo normal de la morfogénesis mesenquimatosa durante la embriogénesis. Algunos de estos incluyen factores de crecimiento (FGF-8), endotelina (END-1) y factores de transcripción (Tbx-1); los cuales interactúan a su vez con ciertos genes importantes (Hoxa1, Hoxa2, Dix1, Dix2, Dix5, Prx1, Eya1) para el desarrollo de la vesícula ótica y oído, desarrollo facial, vertebral, cardíaco, genital, oftálmico, etc (Muñoz-Pedroza & Arenas-Sordo, 2013).

Clínicamente presentan (Muñoz-Pedroza & Arenas-Sordo, 2013):

- Microtia uni o bilateral, siendo la principal característica.
- Faciales: Microcefalia asimétrica, paladar y labio hendido, hemangioma capilar, hipoplasia malar y maxilar, micrognatia y macrostomía.
- Malformaciones costovertebrales, principalmente fusiones.
- Genitourinarias: Agenesia e hipoplasia renal, quistes renales, vejiga lobulada, hipospadias, criptorquidia y leves alteraciones müllerianas.
- Varias: Polidactilia, microoftalmia, coloboma, cardíacas

Su tratamiento debe estar orientado principalmente a la corrección quirúrgica maxilofacial y estética, siendo individualizado adaptándolo a su fenotipo único.

Figura Nº37. Diagrama de flujo de diagnóstico y manejo del SMRKH



Realizado por Rafael Medina (2022)

CAPÍTULO V

REPORTE DEL CASO CLÍNICO

Los siguientes datos reportados en el presente caso clínico son de mayo de 2021

HISTORIA CLÍNICA

ANAMNESIS

Datos de Filiación

PACIENTE

- **Edad:** 5 años y 6 meses
- **Fecha de Nacimiento:** 05 de noviembre del 2015
- **Lugar de Nacimiento:** Ambato
- **Escolaridad:** 2do Inicial

MADRE

- **Edad:** 27 años
- **Fecha de Nacimiento:** 22 de octubre del 1993
- **Lugar de Nacimiento:** Pelileo
- **Escolaridad:** Superior Incompleta
- **Profesión:** Ama de casa

PADRE

- **Edad:** 38 años
- **Fecha de Nacimiento:** 06 de noviembre del 1981
- **Lugar de Nacimiento:** Pelileo
- **Escolaridad:** Superior
- **Profesión:** Profesor de matemáticas

Antecedentes patológicos personales

PRENATALES	NATALES	POSTNATALES
Producto de primer embarazo de una hermandad de tres. **Controles prenatales:** 7 **Ecografías:** 3 (normales) **Ácido fólico/Hierro:** Si **Inmunizaciones:** Si **Hospitalizaciones:** No **Complicaciones:** No **Alcohol/Drogas:** No	**Edad gestacional:** 36.5 Semanas Nacida por Parto Vaginal **Rotura Prematura de Membranas:** Si **Sufrimiento fetal:** No **Lactancia:** Hasta 8 meses **Hospitalizaciones:** No	**Inmunizaciones:** Si **Ganancia de peso:** Acorde a la edad A los 2 años 6 meses se detecta foramen oval permeable con cardiopatía acianótica. A los 3 años presenta dolor abdominal intenso y urgencia urinaria. A los 4 años 5 meses presenta un absceso intraabdominal onfalomesenterico, por lo que es intervenida quirúrgicamente.

Antecedentes patológicos familiares

PADRES	HERMANOS	ABUELOS	OTROS
• Sin antecedentes de importancia • No endogamia ni consanguinidad	• Hermana menor fallece a los 15 días con diagnóstico de muerte súbita	• Abuelos paternos son parientes de tercer grado, comparten apellido y provienen del mismo lugar	• Familiares maternos de segundo y tercer grado con antecedentes de escoliosis. • Familiar paterno de segundo grado con antecedente de cáncer de próstata

Motivo de Consulta: Ausencia de útero y anexos evidenciado por cirugía

Enfermedad Actual

Paciente femenina de 4 años 8 meses de edad al momento de la consulta (27 de agosto del 2020), acude con sus padres (madre 26 años y padre 38 años) aparentemente sanos sin consanguinidad o endogamia. Padres de la menor refieren que la paciente, quien se atendía en un consultorio de Pediatría en la ciudad de Ambato, presentaba episodios de dolor abdominal intenso desde los 3 años de edad acompañados de urgencia urinaria. Posteriormente y como producto de un nuevo episodio de dolor hace aproximadamente 3 meses, es intervenida quirúrgicamente por un absceso intraabdominal en una estructura concordante con conducto onfalomesentérico persistente; sin embargo, durante el acto quirúrgico no se evidencia ni útero ni anexos sino una masa amorfa. Por todos estos hallazgos el profesional de salud que la atendió sospechó en síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser y por lo cual, solicitó una consulta en CitoGen en la ciudad de Quito para un mejor criterio diagnóstico.

Antropometría			
Talla:	102 cm (Percentil 80)	**Brazada:**	105 cm
Peso:	16.5 kg (Percentil 60)	**Segmento Inferior:**	53 cm
IMC:	15.9 kg/cm^2 (Percentil 69)	**Diferencia talla/brazada:**	3 cm
Perímetro cefálico:	50.2 cm	**Relación segmentos S/I:**	0.92

Revisión por Aparatos y Sistemas

Aparato Respiratorio	Madre no refiere respiración anormal, tos, ni presencia de hemoptisis
Aparato Circulatorio	Madre no refiere síntomas aparentes o sugestivos de alteración
Aparato Digestivo	Madre refiere buena hidratación, su hija se mantiene con buen apetito, niega presencia de hematemesis, náusea, vómito, reflujo al comer, eructos, ictericia, o problemas en la deposición. Pero si refiere dolor abdominal intenso.
Aparato Urinario	Madre refiere que su hija tiene micción normal sin dificultad ni ardor, pero si refiere urgencia urinaria No refiere que tenga mal olor en la orina.
Aparato Genital	Madre no refiere infecciones genitales, prurito, dolor o salida de secreción vaginal.
Sistema Endócrino	Madre no refiere notar algún cambio fuera de lo normal.
Sistema Nervioso	Madre no refiere que su hija presente síncope, alteración de la memoria, temperamento o de la conciencia.
Sistema Locomotor	Padre no refiere alteraciones en los movimientos corporales ni presencia de dolor articular en su hija. Madre refiere que su hija no tiene arco plantar
Órganos de los sentidos (Ocular, Faringe, Laringe, Nariz, Senos paranasales, Oídos)	Madre no refiere síntomas aparentes o sugestivos de alteración

EXAMEN FÍSICO

Examen Físico General	
Paciente en bipedestación sin facie sugestiva de alteración. Al momento se encuentra lúcida, consciente y orientada en espacio. Presenta marcha normal sin alteración Piel de elasticidad y turgencia conservada. Presenta mucosas hidratadas. No se palpan adenopatías Signos Vitales sin alteración de sus valores **FC:** 85 lpm **FR:** 24 rpm **TA:** 105/69 mmHg **Tº:** 37 ºC **SatO2:** 95%	
Examen Físico Regional	
CABEZA	Cabeza normocefálica con forma y simetría normal. Cara ovalada con su frente amplia. No hay presencia de dolor ni alopecia al examinar No hay presencia de hematomas
ÓRGANOS DE LOS SENTIDOS	**OJOS:** Forma y simetría ocular normal Cejas escasas, pestañas pequeñas sin presencia de orzuelos ni chalazión Esclera, córnea, conjuntiva y cristalino normales. Movimientos oculares normales Pupilas isocóricas normoreactivas a los reflejos oculares y de acomodación. **NARIZ:** Forma y simetría nasal normal Nariz con punta nasal ancha, filtrum largo y bien marcado, sin deformación de la pirámide. Fosas nasales permeables y estructuras internas normales. **OÍDOS:** Forma y simetría normal del pabellón Implantación normal de sus orejas No hay presencia de secreciones Tímpano translúcido normal sin lesiones de estructuras vecinas **BOCA:** Forma y simetría bucal normal, mentón redondo. Piezas dentales en estado regular Encías y lengua con surcos normales No hay presencia de amigdalomegalia Orofaringe no congestiva

CUELLO	Cuello corto, simétrico sin desviación del eje. No se evidencia dolor o limitaciones de movimientos No se aprecia adenopatías a la palpación
TÓRAX	**TÓRAX:** Tórax ancho y simétrico Sin presencia de desviación del eje vertebral Escapulas se ubican al mismo nivel Expansibilidad conservada a la inspiración **CORAZÓN:** Rítmico, sin presencia de soplos Ruidos cardíacos R1 y R2 normales **PULMONES:** Buena entrada de aire a la inspiración Murmullo vesicular presente sin diferencias al comparar ambos lados Sin ruidos sobreañadidos
ABDOMEN	Forma y simetría normal del abdomen Presencia de cicatriz postquirúrgica Ruidos hidroaéreos normales a la auscultación No doloroso a la palpación superficial ni profunda, ni se evidencian visceromegalias.
EXTREMIDADES	Extremidades simétricas sin acortamiento visible Movimientos conservados No hay presencia de dolor en articulaciones **SUPERIORES:** Manos con dedos anchos Pliegues palmares normales Braquidactilia de quintos dedos **INFERIORES:** Rodillas prominentes Ligero aumento de la concavidad de las piernas Pies anchos con ausencia de arcos plantares Marcha y movimientos conservados,
COLUMNA VERTEBRAL	Se observa postura, simetría, alineación conservadas Curvaturas sin alteración, ni desviación del eje vertebral Movimientos sin limitación articulares
GENITAL	Genitales externos femeninos normales, no se observa introito ni canal vaginal. Escala de Tanner: Tanner I

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

***CARIOTIPO*:** Técnica de bandeo G, se obtiene como resultado 46,XX dando así un Cariotipo Femenino Normal

CytoGen

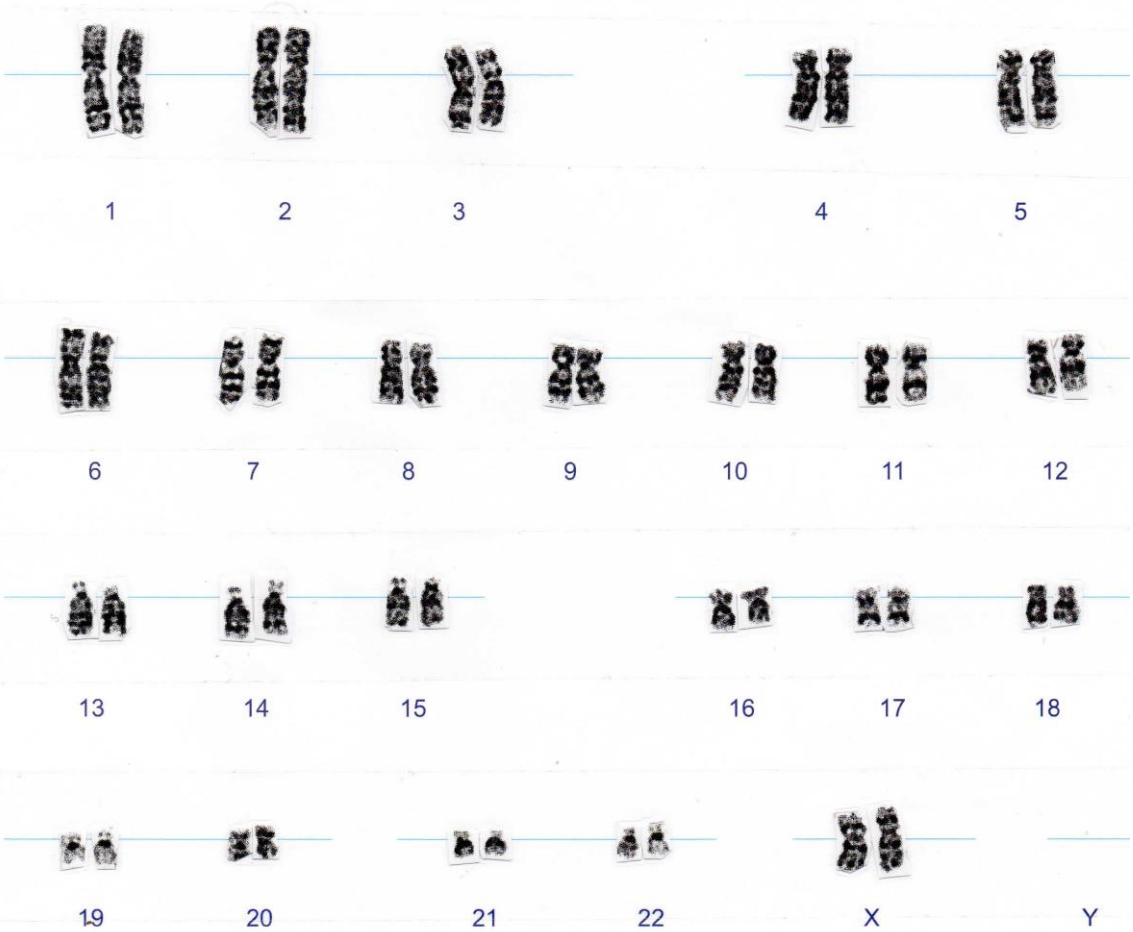
Hospital Metropolitano

MAPA CROMOSOMICO

Paciente _____

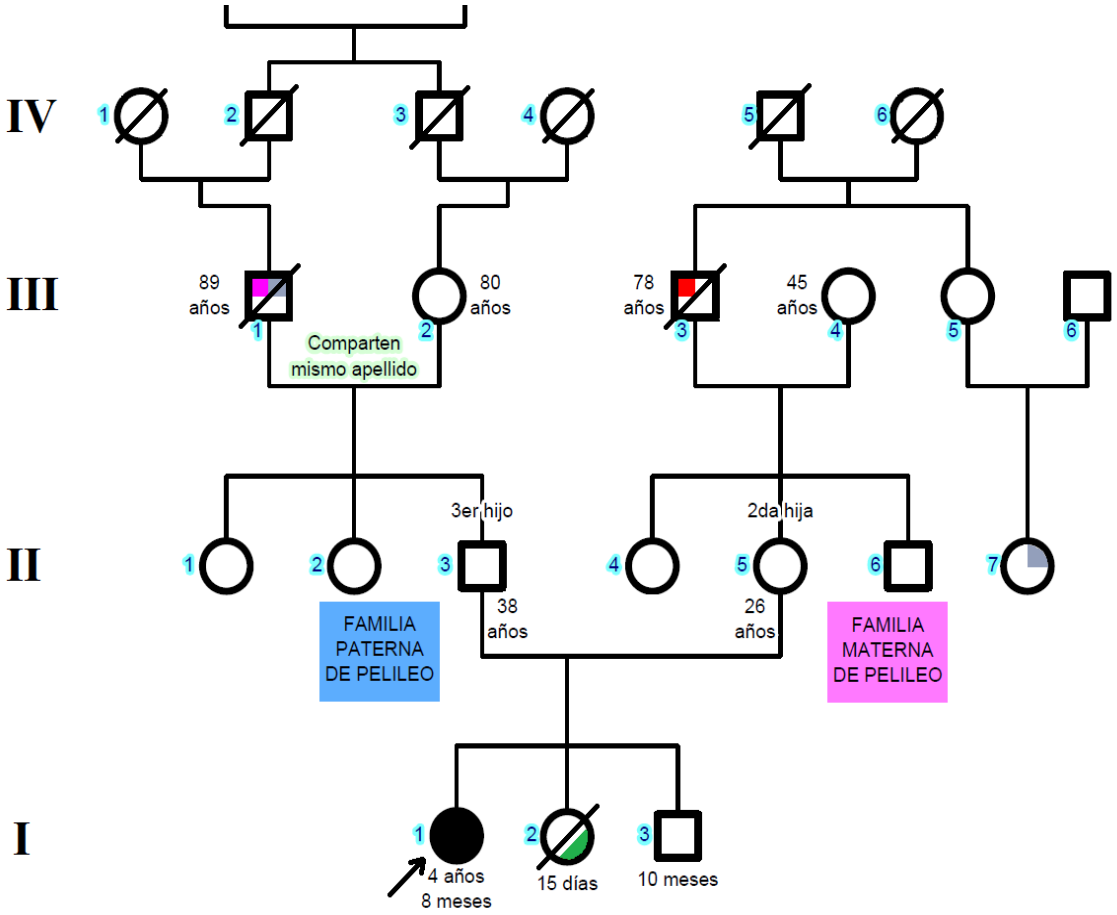
Muestra _____ Estudio # _____ Placa # _____

Coordenadas _____ Cariotipo _____



Fecha _____ Firma _____

ÁRBOL GENEALÓGICO



Símbolo	Significado
	Cáncer de próstata en III 1 (Familiar fallecido)
	Problema del corazón + Escoliosis congénita en III 3 (Familiar fallecido)
	Escoliosis congénita en II 7
	Muerte súbita en I 2 (Familiar fallecida)
	Afectada con Sd. Mayer-Rokitanski-Küster-Hauser en I 1

DISCUSIÓN

La amenorrea primara es una entidad clínica amplia que muchas veces nos puede llevar hacia un diagnóstico erróneo por la vasta cantidad de patologías asociadas a la misma. Ante una paciente esta sintomatología, se debe realizar una historia clínica completa, valoraciones genéticas, hormonales y de imagen que nos permitirán llegar a una diagnosis correcta. Es importante recalcar que las evaluaciones, sobre todo en pacientes pediátricas, obligatoriamente serán meticulosas; en las pacientes adolescentes la anamnesis y los exámenes complementarios serán exhaustivos y realizados lo más temprano posible para garantizar tratamientos precoces con mejores resultados finales.

A partir de su descubrimiento, esta patología se la ha estudiado a profundidad desde su origen en el desarrollo embriológico del sistema reproductor femenino hasta su evolución, incluyendo los factores genéticos y hormonales.

Las anomalías müllerianas son el centro de investigación del síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, ya que afecta la formación del útero y los dos tercios superiores de la vagina en mujeres genéticamente normales (46,XX). El diagnóstico se lo suele realizar en la adolescencia al presentar amenorrea primaria con o sin otros síntomas acompañantes o asociada, raramente, a otras patologías. El diagnóstico en la infancia suele ser improbable, El diagnóstico en la infancia suele ser improbable,

Se la considera como una patología de aparición rara ya que su prevalencia aproximada de es de 1 por cada 5000 nacidas vivas. Debido a que tanto SMRKH tipo I y tipo II comparten características con otros síndromes, es imprescindible realizar estudios genéticos, como un cariotipo, y exámenes complementarios (Herlin, Petersen & Brännström, 2020).

Se presentó el caso de una paciente pediátrica de 5 años y 6 meses de edad con antecedentes familiares de escoliosis y de parientes de tercer grado que comparten apellidos y origen geográfico. Fue intervenida quirúgicamente por un absceso onfalomensentérico intraabdominal y durante el procedimiento se constata la ausencia de útero y anexos. La evaluación genética concluye que la paciente tiene síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser.

Al investigar esta patología se encontró que posee dos formas variedades. El tipo I o forma típica de SMRKH, que solamente se presenta con agenesia uterovaginal y su frecuencia es 56 a 72% de los casos. El tipo II o forma atípica de SMRKH (MURCS por sus siglas en ingles), que se expresa con agenesia uterovaginal, malformaciones cervicotorácicas, cardíacas, renales, esqueléticas, auditivas, su frecuencia es del 28 a 44% de los casos; dentro de las malformaciones genitourinarias, la agenesia renal se asocia en un 70% al síndrome MRKH (Herlin, Petersen & Brännström, 2020).

En la historia natural de la paciente se encontró alteraciones como foramen oval permeable con cardiopatía acianótica, urgencia urinaria y malformación de pared abdominal. Estas malformaciones aunadas al hallazgo de una masa amorfa, durante la intervención quirúrgica del defecto onfalomesentérico, que puede corresponder a un útero rudimentario y la valoración genética nos orientó hacia diagnóstico de síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser de tipo II.

Dentro de la etiología de esta enfermedad se ha propuesto fuertemente la intervención de diferentes mutaciones genéticas. Como ya se ha mencionado antes, el desarrollo genital femenino se da por defecto, es decir, por ausencia de factores masculinizantes durante las semanas 7ma a 12da de edad gestacional.

La literatura revisada orienta a que, en la etiología, hay la participación de alteraciones de genes como: GREB1L, HNF1B, HOXA7-13, ITIH5, LHX1, SHOX, TBX6, WNT4, WNT7A y WNT9B. Estos genes se encuentran en distintos cromosomas como 1q21.1, 16p11.2, 17q12, 22q11.21 y Xp22 y son pleiotrópicos, es decir que cada uno de ellos, de manera aislada, al mutarse generan distintos defectos congénitos del desarrollo; mientras que en conjunto fomentan la expresión del síndrome MRKH debido a sus cercanas interrelaciones. Las mutaciones más frecuentemente encontradas son deleciones, microdeleciones, duplicaciones o microduplicaciones que afectas las secuencias génicas y, en ocaciones, los procesos epigenéticos. Las alteraciones en estos genes generan proteínas o factores de transcripción anómalos, evitando el desarrollo normal de los conductos müllerianos (Herlin, Petersen & Brännström, 2020).

Es aquí cuando se debe recalcar la importancia del examen físico en las pacientes y más en edades pediátricas si se tiene la sospecha de esta u otra enfermedad que afecte al aparato reproductor femenino. Estas pacientes suelen presentarse con fenotipos o caracteres sexuales externos femeninos normales, pero al examen genital se observa un hundimiento vaginal con ausencia de canal vaginal. Cuando estamos frente a estas pacientes, se debe realizar de manera delicada las maniobras de exploración y siempre informarles de su condición tomando en cuenta el impacto psicológico que causa en ellas.

El diagnóstico se genera en base a la anamnesis centrada en la característica principal que es la amenorrea primaria, la clínica, la exploración física, los exámenes complementarios de laboratorio general y genético y los análisis específicos de imagen.

El gold standard para corroborar el diagnóstico es la resonancia magnética, sin embargo, la ecografía abdominal al ser un estudio más económico podría utilizarse como alternativa. No se debe pasar por alto el examen cromosómico para corroborar el sexo genético femenino y descartar de esta manera otras posibles disgenesias gonadales con

cariotipo masculino (46,XY) o mixto (46,XX/46,XY), de igual manera es deseable realizar estudios moleculares específicos de los genes implicados (Herlin, Petersen & Brännström, 2020).

En nuestra paciente, en el examen físico se encontró genitales externos normales con escala de Tanner 1 y ausencia de canal vaginal, lo que reforzó mucho más la sospecha diagnóstica. Debido a que, durante la laparoscopia, se halló de manera incidental la ausencia de útero y anexos, no fueron necesarios los estudios de imagen ni de laboratorio. Se determinó el sexo mediante el examen cromosómico y se complementó, para la asesoría genética, con la historia familiar y el árbol genealógico correspondiente.

El cariotipo en sangre periférica corroboró el sexo femenino de la paciente con un resultado 46,XX, por lo que se descartaron patologías que cursen con intersexualidad o con aquellas asociadas al cromosoma Y así como cualquier otro tipo de disgenesia gonadal.

Cuando se trata de pacientes adolescentes o adultas jóvenes, los diagnósticos diferenciales se harán de acuerdo al algoritmo de la amenorrea primaria que, en presencia de otros signos, síntomas o hallazgos en los exámenes complementarios nos pueden orientar hacia otras patologías; varias enfermedades relacionadas con las defectos de los conductos de Müller pueden acompañarse de dolor pélvico cíclico, malformaciones urogenitales y sintomatología obstructiva.

Para abordar las opciones de tratamiento, se necesita la participación de especialidades como pediatría, ginecología y psicología. Debido al impacto personal, familiar y social psicoemocional que causa el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hause, es necesaria la intervención temprana explicando a los progenitores y a la paciente, dependiendo de

su edad, todo lo referente a la enfermedad incluyendo los factores genéticos, la evolución, las complicaciones, los posibles tratamientos y el pronóstico.

En el caso que estamos presentando, debido a la edad de la paciente, los padres son quienes deben recibir toda la información de manera clara y extensa sobre la patología de su hija. Se tiene que mantener terapia psicológica permanente a los progenitores para que puedan manejar sus propias emociones y dar soporte oportuno durante el desarrollo de su hija preparándola anímicamente para aceptar y afrontar de la mejor manera posible su enfermedad. Cuando la paciente alcance la edad adecuada, de acuerdo a las evaluaciones psicológicas, se deberá ofrecer la información completa acerca de su patología, las opciones de tratamiento y el acompañamiento constante de Psicología.

Por lo tanto, el manejo psicoemocional en nuestra paciente debe darse por etapas, para poder logara una adaptación progresiva a un entorno de adolescencia seguro consigo misma y con sus semejantes. Impulsarla a alcanzar metas y objetivos a corto y largo plazo que le permita sentirse realizada y que pueda disfrutar el tiempo con personas de su misma edad.

Es importante recalcar en la asesoría genética que este síndrome es, en mayor porcentaje, de presentación de novo por lo cual el riesgo de recurrencia en los padres de la paciente será menor del 1%. Se han descrito casos con herencia autosómica recesiva lo cual significa que los progenitores son portadores heterocigotos sanos de las mutaciones asociadas al síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. Bajo esta información podría ser necesario realizar secuenciación genómica en los progenitores de nuestra paciente. La asesoría genética para la paciente se la deberá ofrecer durante su adolescencia informándole de manera clara los riesgos de recurrencia en su descendencia que, obviamente, se obtendrá con sus óvulos y una madre subrogada.

Tanto el tratamiento quirúrgico como no quirúrgico en esta paciente, y en general, serán recomendados a ser aplicados posterior a la adolescencia para así obtener mejores resultados a largo plazo y menor tasa de rechazo a los mismos. Sin embargo, siempre se deberá tener en cuenta la voluntad y deseo de las afectadas. Hay que realizar la corrección de las anomalías cardiovasculares, neurológicas, gastrointestinales, genitourinarias o de otras que estén presentes, de acuerdo a los criterios de los especialistas (Herlin, Petersen & Brännström, 2020).

El uso de dilatadores es el tratamiento no quirúrgico, es un método eficaz pero que requiere mucha constancia por parte de las pacientes. El tratamiento quirúrgico es la creación de una neovagina. Las pacientes deberán valorar los beneficios, los efectos adversos, las posibles complicaciones de cada uno de ellos. Es importante que haya claridad en que y como, uno u otro, mejorará su calidad de vida a nivel general y sexual.

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser es una patología genética que requiere mayor investigación, sobre todo a nivel de pacientes pediátricas donde hay muy escasa información.

LIMITACIONES

Dentro de los limitantes encontrados para realizar esta investigación encontramos:

a) La falta de información de casos de Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser encontrados antes de la menarquia, ya que la mayoría de casos son diagnosticados a partir de su ausencia.

b) La falta de diagnóstico de esta patología en etapa pediátrica, ya que, a más de ser un hallazgo raro no se investiga a profundidad debido a que externamente no poseen ningún fenotipo anormal.

CONCLUSIONES

- En la embriología del tracto genital, la diferenciación sexual femenina ocurre por defecto en ausencia de factores masculinizantes, en semanas posteriores a la diferenciación sexual masculina.
- El síndrome MRKH es infrecuente presentándose en 1 por cada 5000 niñas nacidas vivas.
- La etiología del síndrome MRKH aún es desconocida para muchos especialistas, por lo que es de vital importancia tener en cuenta los factores genéticos y familiares.
- El síndrome de MRKH que se sospecha en pacientes pediátricas debería evaluarse conjuntamente con un equipo multidisciplinario conformado por Pediatría, Psicología, Ginecología y Genética.
- Para el diagnóstico se recalca la importancia de un examen físico completo orientado a la búsqueda de anomalías genitourinarias, renales, cardíacas o esqueléticas. Esto se debe complementar con análisis específicos de laboratorio, resonancia magnética y genética.
- Se concluye que existe un abanico de patologías que cursan con síntomas o signos similares y que deben ser tomados en cuenta durante el diagnóstico diferencial de esta enfermedad; ya que muchas veces el síndrome MRKH se diagnostica cuando se ha descartado lo demás.

RECOMENDACIONES

- Se requieren más investigaciones de esta patología en el país, países vecinos o en el continente, para así poder tener datos más cercanos a nuestra realidad.

- Se necesita la intervención de personal de salud capacitado y sin prejuicios que pueda abordar la patología desde el campo de la pediatría, ginecología pediátrica, psicología y genética.

- Se debe realizar una asesoría genética, dependiendo de la edad de la paciente, a la familia y/o a la paciente donde se informará la evolución, las probables complicaciones y los riesgos de recurrencia y de herencia de la misma. Se generará todas las interconsultas requeridas para hacer y mantener el manejo multidisciplianrio.

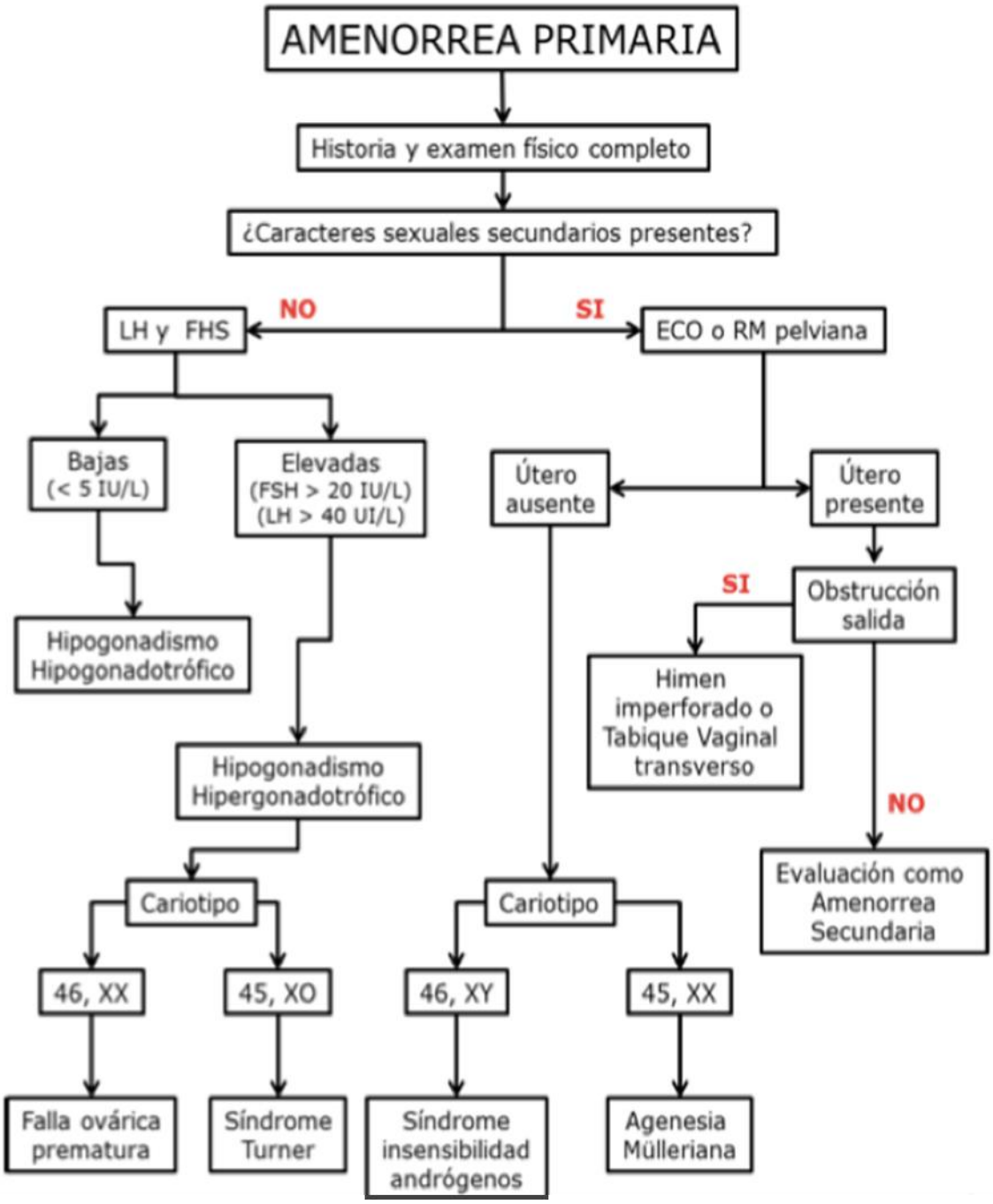
- Se debe ofrecer las distintas opciones de procreación disponibles al momento en que la paciente este en su etapa sexual activa.

- Es fundamental llegar a un consenso sobre los tratamientos actuales más recomendados para evitar complicaciones y/o abandonos del tratamiento.

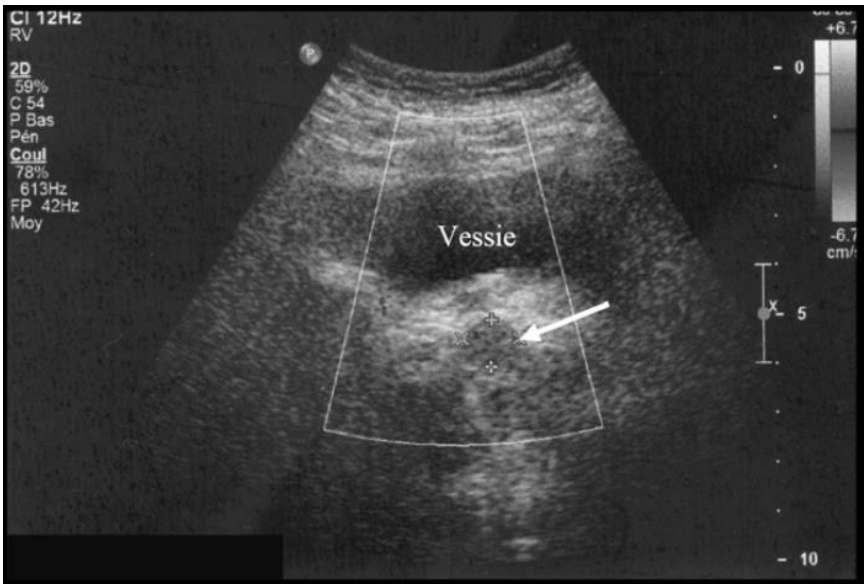
- Se sugiere la realización de más estudios sobre desafíos físicos, psicológicos y de función sexual de la enfermedad para poder tener resultados con fuertes grado de evidencia.

ANEXOS

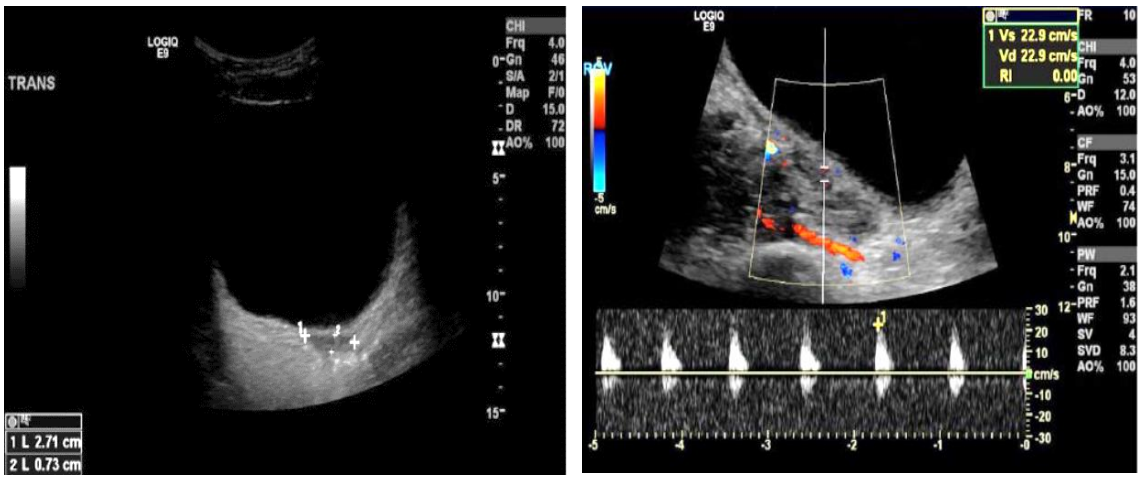
Algoritmo diagnóstico de Amenorrea Primaria



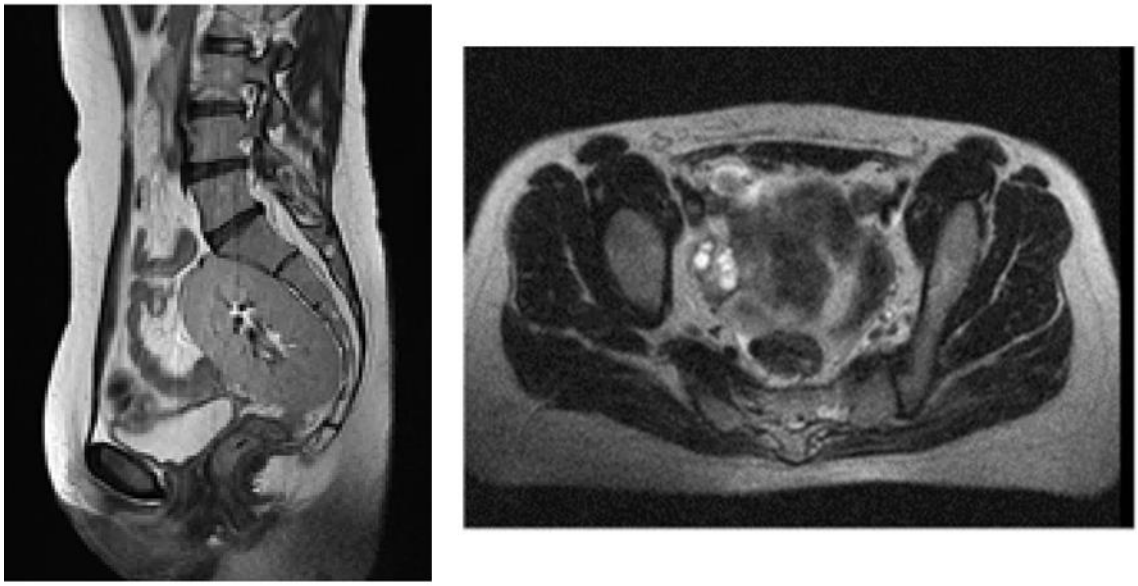
Ecografía transabdominal del espacio retrovesical con ausencia uterina



Ecografía transabdominal vesical con hipoplasia uterina y ovarios funcionales



Resonancia magnética en dos pacientes confirmando SMRKH tipo II



Laparoscopía de una aplasia uterina y vaginal en síndrome MRKH tipo I

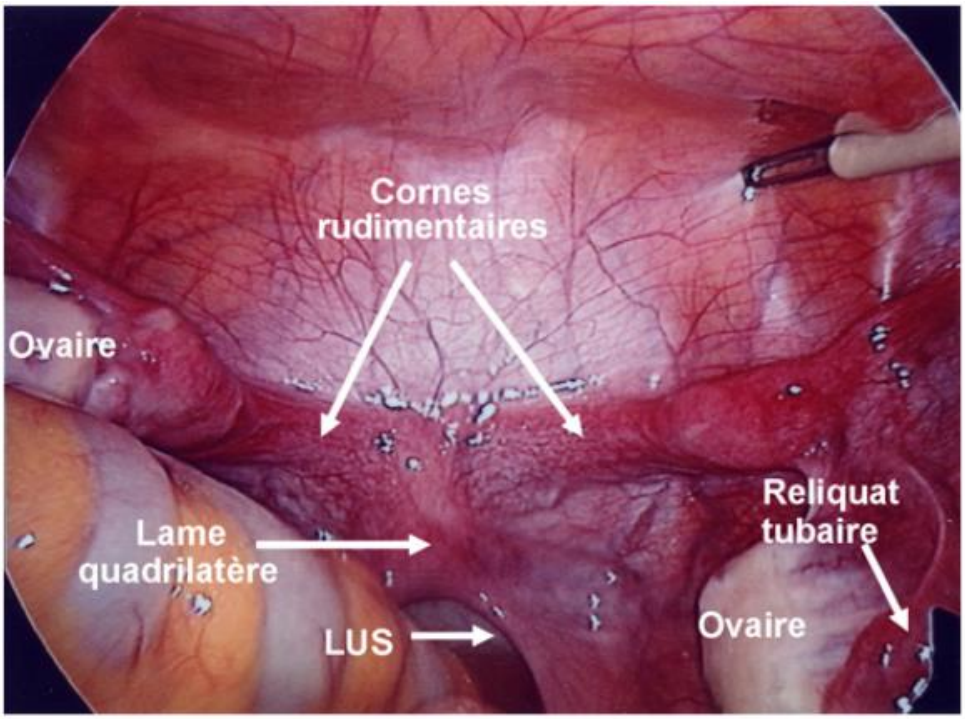
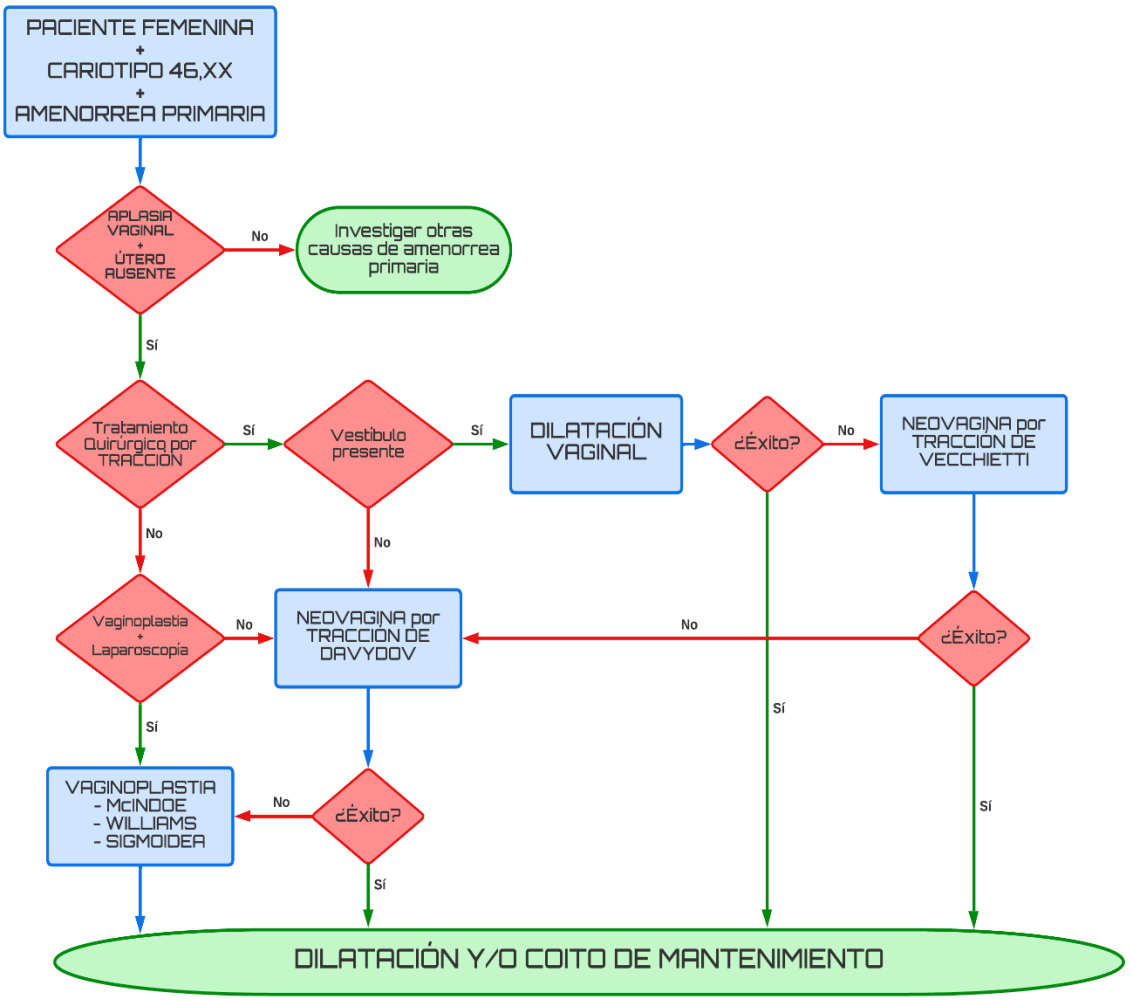


Diagrama de flujo del tratamiento quirúrgico de síndrome MRKH

Realizado por Rafael Medina (2022)



Genes involucrados en la patogenia del síndrome MRKH

Table 1 Phenotypes of MRKH patients with imbalances in recurrently affected regions 1q21.1, 16q11.2, 17q12 and 22q11.21

Locus	Copy number/ size	Causative genes(s)	Phenotype	Reference
1q21.1	Dup/2.7 Mb	*RBM8A*	Complete uterine + vaginal agenesis, fused external labia, ovaries undetectable; inherited by unaffected mother	Cheroki et al. (2008; [11])
1q21.1	Del/0.378 Mb	*RBM8A*	Müllerian aplasia type II, TAR syndrome	Ledig et al. (2011; [20])
16q11.2	Del/0.55 Mb	*TBX6*	MURCS, hypoplasia of the wrist, disturbed psychomotor development, epilepsy, bilateral hearing loss	Nik-Zainal et al. (2011; [29])
16q11.2	Del/0.6 Mb	*TBX6*	Müllerian aplasia, short stature	Nik-Zainal et al. (2011; [29])
16q11.2	Del/0.55 Mb	*TBX6*	MURCS, long uterus horns, scoliosis, left atrophic kidney	Nik-Zainal et al. (2011; [29])
16q11.2	Del/0.55 Mb	*TBX6*	Müllerian aplasia	Nik-Zainal et al. (2011; [29])
16q11.2	Del/0.53 Mb	*TBX6*	Müllerian aplasia	Sandbacka et al. (2013; [38])
16q11.2	Del/0.53 Mb	*TBX6*	Müllerian aplasia	Sandbacka et al. (2013; [38])
16q11.2	Del/0.53 Mb	*TBX6*	Müllerian aplasia	Sandbacka et al. (2013; [38])
16q11.2	Del/0.53 Mb	*TBX6*	Müllerian aplasia	Sandbacka et al. (2013; [38])
16q11.2	Del/0.53 Mb	*TBX6*	Müllerian aplasia	Sandbacka et al. (2013; [38])
17q12	Del/1.2 Mb	*LHX1, HNF1B*	Müllerian aplasia, mild dysmorphic features, onychodystrophy, mental impairment, seizures	Cheroki et al. (2008; [11])
17q12	Del/1.5 Mb	*LHX1, HNF1B*	Müllerian aplasia, mild dysmorphic features	Bernardini et al. (2009; [3])
17q12	Del/1.5 Mb	*LHX1, HNF1B*	Müllerian malformations with right unicornuate uterus, no cavitating rudimentary left horn, right haematosalpinx and surgically corrected agenesis of the upper and middle thirds of the vagina, bilaterally multicystic kidneys	Bernardini et al. (2009; [3])
17q12	Del/1.8 Mb	*LHX1, HNF1B*	Müllerian aplasia	Ledig et al. (2011; [20])
17q12	Del/1.4 Mb	*LHX1, HNF1B*	Müllerian aplasia, unilateral kidney agenesis	Ledig et al. (2011; [20])
17q12	Del/1.4 Mb	*LHX1, HNF1B*	Müllerian aplasia	Nik-Zainal et al. (2011; [29])
17q12	Del/1.4 Mb	*LHX1, HNF1B*	MURCS, left kidney agenesis with absent ureter, pelvic misalignment, type II diabetes	Nik-Zainal et al. (2011; [29])
17q12	Del/1.4 Mb	*LHX1, HNF1B*	MURCS, absent right kidney, left pelvic kidney, right convex kyphoscoliosis	Nik-Zainal et al. (2011; [29])
17q12	Del/1.4 Mb	*LHX1, HNF1B*	MURCS, mild scoliosis	Nik-Zainal et al. (2011; [29])
17q12	Del/1.7 Mb	*LHX1, HNF1B*	Müllerian aplasia	Sandbacka et al. (2013; [38])
22q11.21	Del/2.6 Mb	?	Müllerian malformation with vaginal agenesis and rudimentary uterus, right kidney agenesis, scoliosis, mild to moderate learning disabilities, mild dysmorphic features	Cheroki et al. (2006; [10]); Cheroki et al. (2008; [11])
22q11.21	Del/0.39 Mb	?	Müllerian aplasia	Ledig et al. (2011; [20])
22q11.2	Del/0.39 Mb	?	MURCS, 1-cm blind ending vagina, rudimentary uterus, normal right ovary, streak left ovary, fused pelvic kidney, fused vertebrae, scoliosis, hypoplastic first ribs, flattened sacrum, dysplastic auricles, right-sided cleft lip, cleft palate, atrial septal defect, persistent left superior vena cava, unroofed coronary sinus, patent ductus arteriosus, multiple nevi, left hypoplastic thumb, hypoplastic middle phalanx, absent distal phalanx second digit, absent middle and distal phalanges, fifth digit	Nik-Zainal et al. (2011; [29])
22q11.21–q11.23	Dup/3.5 Mb	?	Müllerian aplasia	Ledig et al. (2011; [20])

BIBLIOGRAFÍA

Antoniadis, N., Charles, G., Mejías, I., & Pabón, R.. (2011). Vaginoplastia: modificación de la técnica de McIndoe usando esponja de gel hemostático. Cirugía Plástica Ibero-Latinoamericana, 37(1), 73-77.

Arce-Segura, L. J., Rodríguez-de Mingo, E., Díaz-Vera, E., García-Sánchez, V., & Calle-Romero, Y. (2016). Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser: a propósito de un caso. SEMERGEN - Medicina de Familia, 42(5), e50–e52. doi:10.1016/j.semerg.2015.09.017

Baby, A., Kurian, S & Jose, R. (2021). Mayer Rokitansky Küster Hauser syndrome: A case of Mullerian Agenesis. Manipal Journal of Nursing and Health Sciences, 7 (1). 59-61. Obtenido de: https://www.researchgate.net/profile/Anu-Baby-2/publication/352312451_Mayer_Rokitansky_Kuster_Hauser_syndrome_A_case_of_Mullerian_Agenesis/links/60c32f49a6fdcc2e6131b037/Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser-syndrome-A-case-of-Mullerian-Agenesis.pdf

Bañuelos Martínez, I. E., & Briones Lara, E. (2016). Agenesia ovárica unilateral y malformaciones fetales en una mujer embarazada con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E. Clínica e Investigación En Ginecología y Obstetricia, 43(3), 138–141. doi:10.1016/j.gine.2015.05.001

Baral Ross, Juana Himilce, Orozco Hechavarría, Nélida, & Prades Hung, Eliecer. (2018). Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser o agenesia de útero y vagina en una paciente joven. MEDISAN, 22(7), 552-558. Obtenido de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000700552&lng=es&tlng=es.

Batista, R. L., Costa, E. M. F., Rodrigues, A. de S., Gomes, N. L., Faria, J. A., Nishi, M. Y., … Mendonca, B. B. de. (2018). Androgen insensitivity syndrome: a review. Archives of Endocrinology and Metabolism, 62(2), 227–235. doi:10.20945/2359-3997000000031

Bean, E. J., Mazur, T., & Robinson, A. D. (2009). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: Sexuality, Psychological Effects, and Quality of Life. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 22(6), 339–346. doi:10.1016/j.jpag.2008.11.006

Beguería, R., Checa, M. Á., & Castillo, M. (2009). Malformaciones Müllerianas: clasificación, diagnóstico y manejo. Ginecología Y Obstetricia Clínica, 10(3), 165–169

Biason-Lauber, A., & Konrad, D. (2008). WNT4 and Sex Development. Sexual Development, 2(4-5), 210–218. doi:10.1159/000152037

Biason-Lauber, A., Konrad, D., Navratil, F., & Schoenle, E. J. (2004). A WNT4 Mutation Associated with Müllerian-Duct Regression and Virilization in a 46,XX Woman. New England Journal of Medicine, 351(8), 792–798. doi:10.1056/nejmoa040533

Bombard, D. S., & Mousa, S. A. (2014). Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome: complications, diagnosis and possible treatment options: a review. Gynecological Endocrinology, 30(9), 618–623. doi:10.3109/09513590.2014.927855

Brännström, M., & Dahm-Kähler, P. (2018). Uterus transplantation and fertility preservation. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology. 55, 109-116. doi:10.1016/j.bpobgyn.2018.12.006

Brito Vázquez, M., Brito García, Á., & Batista García, D. (2020). Síndrome de Morris completo. Presentación de un caso. Revista Finlay, 10(1), 56-61.

Callens, Nina & Cuypere, Griet & De Sutter, Petra & Monstrey, Stan & Weyers, Steven & Hoebeke, Piet & Cools, Martine. (2014). An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. Human reproduction update. 20.10.1093/humupd/dmu024

Chen, Zhao, Jolly, Wang et al. (2021) Perturbations of genes essential for Müllerian duct and Wölffian duct development in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. The American Journal of Human Genetics, 108(2), 337-345. doi:10.1016/j.ajhg.2020.12.014

Chiriboga-Vivanco, R., & Gonzaga-Aguilar, D. (2019). Útero didelfo, bicollis con embarazo gemelar: revisión de la literatura a propósito de un caso. Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología, 84(1), 75–81. doi:10.4067/s0717-75262019000100075

Chmel, R., Cekal, M., Pastor, Z., Chmel, R., Paulasova, P., Havlovicova, M., … Novackova, M. (2020). Assisted reproductive techniques and pregnancy results in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome undergoing uterus transplantation: the Czech experience. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. doi:10.1016/j.jpag.2020.03.006

Cortney C. Bleach, Karen S. Vogt, (2020) A Case of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome Diagnosed in Infancy after Evaluation of Palpable Gonads. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 33(6), 733-734. ISSN 1083-3188. doi:10.1016/j.jpag.2020.07.013

Fontana, L., Gentilin, B., Fedele, L., Gervasini, C., & Miozzo, M. (2017). Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. Clinical genetics, 91(2), 233–246. doi:10.1111/cge.12883

Gorgojo, J. J., Almodóvar, F., López, E., & Donnay, S. (2002). Gonadal agenesis 46,XX associated with the atypical form of Rokitansky syndrome. Fertility and Sterility, 77(1), 185–187. doi:10.1016/s0015-0282(01)02943-0

Guerrier, D., Mouchel, T., Pasquier, L., & Pellerin, I. (2006). The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (congenital absence of uterus and vagina) – phenotypic manifestations and genetic approaches. Journal of Negative Results in BioMedicine, 5(1). doi:10.1186/1477-5751-5-1

Henes, M., Jurow, L., Peter, A., Schoenfisch, B., Taran, F. A., Huebner, M., … Rall, K. K. (2017). Hyperandrogenemia and ovarian reserve in patients with Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome type 1 and 2: potential influences on ovarian stimulation. Archives of Gynecology and Obstetrics, 297(2), 513–520. doi:10.1007/s00404-017-4596-1

Herlin, M., & Petersen, M. B. (2017). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-syndrom. Ugeskrift for laeger, 179(13), V10160744.

Herlin, M. K., Petersen, M. B., & Brännström, M. (2020). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. Orphanet journal of rare diseases, 15(1), 214. doi:10.1186/s13023-020-01491-9

Hertweck, S. P., & Rothstein, D. H. (2018). Challenges and Opportunities in Adolescent Gynecology Patients with Surgically-Treated Congenital and Acquired Anomalies: Transition of Care from Pediatric to Adult Surgery. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology. doi:10.1016/j.jpag.2018.11.007

Jiménez-Huerta, J., Quintal-Tejera, D. F., Ocampo-Torres, A. B., Carrasco-Hernández, T. (2012) Neovagina por tracción y uso de balón expansor por abordaje laparoscópico. Revista Hosp Jua Mex 2012; 79(3): 133-139

Kim, Seok-Kwun & Park, Ji-Woen & Lim, Kwang-Ryeol & Lee, Keun-Cheol. (2017). Is Rectosigmoid Vaginoplasty Still Useful?. Archives of Plastic Surgery. 44(1): 48. doi:10.5999/aps.2017.44.1.48.

Kyei Barffour, I., & Kyei Baah Kwarkoh, R. (2021). GREB1L as a candidate gene of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser Syndrome. European Journal of Medical Genetics, 64(3), 104158. doi:10.1016/j.ejmg.2021.104158

Lamothe, S., Bernard, V., & Christin-Maitre, S. (2020). Gonad Differentiation Toward Ovary. Annales d'Endocrinologie, 81 (2020) 83–88. doi:10.1016/j.ando.2020.04.004

Lee, K., Hong, J., Jung, H., Jeong, H., Moon, S., Park, W., … Shin, J. (2019). Imperforate Hymen: A Comprehensive Systematic Review. Journal of Clinical Medicine, 8(1), 56. doi:10.3390/jcm8010056

Ledig, S., Schippert, C., Strick, R., Beckmann, M. W., Oppelt, P. G., & Wieacker, P. (2011). Recurrent aberrations identified by array-CGH in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Fertility and Sterility, 95(5), 1589–1594. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.07.1062

Ledig, S. & Wieacker, P. (2018). Clinical and genetic aspects of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome. Medizinische Genetik, 30(1), 3-11. doi:10.1007/s11825-018-0173-7

Lema Izquierdo, A & Quintero Montealegre, S. (2016) Síndrome De Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (Smrkh): Presentación De Dos Casos Clínicos Y Revisión De La Literatura. Revista Endocrino. Obtenido de: http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm/article/view/32/56

Liszewska-Kapłon M, Strózik M, Kotarski Ł, Bagłaj M, Hirnle L. (2020) Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome as an interdisciplinary problem. Adv Clin Exp Med. 2020;29(4):505–511. doi:10.17219/acem/118850

Lynch, V. J., Roth, J. J., Takahashi, K., Dunn, C. W., Nonaka, D. F., Stopper, G. F., & Wagner, G. P. (2004). Adaptive evolution of HoxA-11 and HoxA-13 at the origin of the uterus in mammals. Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences, 271(1554), 2201–2207. doi:10.1098/rspb.2004.2848

Ma, W., Li, Y., Wang, M., Li, H., Su, T., Li, Y., & Wang, S. (2015). Associations of Polymorphisms in WNT9B and PBX1 with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome in Chinese Han. PLOS ONE, 10(6), e0130202. doi:10.1371/journal.pone.0130202

Mandel, H., Shemer, R., Borochowitz, Z. U., Okopnik, M., Knopf, C., Indelman, M., … Sprecher, E. (2008). SERKAL Syndrome: An Autosomal-Recessive Disorder Caused by a Loss-of-Function Mutation in WNT4. The American Journal of Human Genetics, 82(1), 39–47. doi:10.1016/j.ajhg.2007.08.005

Mejía, L., Rojas, J., Suárez, D., Astudillo, R., & Mejía, M. (2015) Caracterización de niñas con síndrome de Mayer Von Rokitansky-Küster-Hauser. Rev Esp Endocrinología Pediátrica 2015;6(2):12-18. Obtenido de: https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E16/P1-E16-S594-A281.pdf

Moore, K. (2016). Embriología clínica. 10ma Edición. México: Nueva Editorial Interamericana S.A de C.V.

Morcel, K., Watrin, T., Jaffre, F., Deschamps, S., Omilli, F., Pellerin, I., … Guerrier, D. (2013). Involvement of ITIH5, a Candidate Gene for Congenital Uterovaginal Aplasia (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome), in Female Genital Tract Development. Gene Expression, 15(5), 207–214. doi:10.3727/105221613x13571653093169

Morcel, K., Camborieux, L., & Guerrier, D. (2007). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. Orphanet Journal of Rare Diseases, 2(1), 13. doi:10.1186/1750-1172-2-13

Muñoz-Pedroza, L. A., & Arenas-Sordo, M. L. (2013). Manifestaciones clínicas de 149 pacientes con espectro facio-aurículo-vertebral. Acta Otorrinolaringológica Española, 64(5), 359–362. doi:10.1016/j.otorri.2013.03.007

Oliveros Andrade, O. A., & Dueñas, J. C. (2018). Himen imperforado en paciente pediátrico. Reporte de caso. Revista Científica Ciencia Médica, 21(2), 37-41.

Passos, I., & Britto, R. L. (2020). Diagnosis and treatment of müllerian malformations. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology, 59(2), 183–188. https://doi.org/10.1016/j.tjog.2020.01.003

Pellegrino, M., Maiorino, R., & Schonauer, S. (2010). WNT4 Signaling in Female Gonadal Development. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets, 10(2), 168–174. doi:10.2174/187153010791213074

Peralta Delgado, I. & Velázquez, P. N. (2013) Foliculogénesis: Camino hacia la sobrevivencia o la muerte celular. Revista de Educación Bioquímica UNAM 32(4): 128-136. México

Pérez Agudelo, L. E. (2007). Anomalías Müllerianas: Revisión. Revista Med, 15(2), 251-260. Obtenido de: http://www.scielo.org.co/pdf/med/v15n2/V15n2a12.pdf

Plevraki, E., Kita, M., Goulis, D. G., Hatzisevastou-Loukidou, H., Lambropoulos, A. F., & Avramides, A. (2004). Bilateral ovarian agenesis and the presence of the testis-specific protein 1-Y-linked gene: two new features of Mayer-Rokitansky-Küster-hauser syndrome. Fertility and Sterility, 81(3), 689–692. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.07.029

Pontecorvi, P., Bernardini, L., Capalbo, A., Ceccarelli, S., Megiorni, F., Vescarelli, E., Bottillo, I., Preziosi, N., Fabbretti, M., Perniola, G., Benedetti Panici, P., Pizzuti, A., Grammatico, P., & Marchese, C. (2021). Protein–protein interaction network analysis applied to DNA copy number profiling suggests new perspectives on the aetiology of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome. Scientific Reports, 11(1). https://doi.org/10.1038/s41598-020-79827-5

Rogers, B. C., & Merideth, K. L. (2014). Sonographic Detection of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. Journal of Diagnostic Medical Sonography, 31(2), 103–108. doi:10.1177/8756479314557279

Sadler TW. (2019) Langman. Embriología Médica, 14ª ed. Barcelona, España: Ed. Lippincott/Williams & Wilkins.

Singh, S., & Ilyayeva, S. (2021). Androgen Insensitivity Syndrome. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Slaoui, A., Benzina, I., Talib, S., Etber, A., Zeraidi, N., Lakhdar, A., ... Baydada, A. (2020). Congenital vaginal atresia: about an uncommon case. Pan African Medical Journal, 37. doi:10.11604/pamj.2020.37.69.21682

Solomon, B. D. (2011). VACTERL/VATER Association. Orphanet Journal of Rare Diseases, 6(1), 56. doi:10.1186/1750-1172-6-56

Stevenson, A, Obaíd, M, Romina, R, & Vigneaux, L. (2016). Caracterización y Marcación de Células Germinales Primordiales. International Journal of Morphology, 34(2), 628-636. doi:10.4067/S0717-95022016000200034

Thomas, T.N., Ferrando, C.A. (2020). Construction of the Neovagina. In: Firoozi, F. (eds) Female Pelvic Surgery. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-28319-3_18

Torres-de la Roche, L.A., Devassy, R., Gopalakrishnan, S., de Wilde, M.S., Herrmann, A., Larbig, A., & de Wilde, R.L. (2016). Plastic neo-vaginal construction in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: an expert opinion paper on the decision-making treatment process. GMS Interdisciplinary Plastic and Reconstructive Surgery DGPW, 5.

Upadhyai, P., Amiri, E. F., Guleria, V. S., Bielas, S. L., Girisha, K. M., & Shukla, A. (2020). Recurrent 1q21.1 deletion syndrome. Clinical Dysmorphology, Publish Ahead of Print. doi:10.1097/mcd.0000000000000327

Valappil, S., Chetan, U., Wood, N., & Garden, A. (2012). Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: diagnosis and management. The Obstetrician & Gynaecologist, 14(2), 93–98. doi:10.1111/j.1744-4667.2012.00097.x

Velandia-Avendaño MC, Sepúlveda-Agudelo J. (2018). Revisión de la clasificación y diagnóstico de malformaciones mullerianas. MÉD.UIS. 2018;31(2):57-63. doi:10.18273/revmed.v31n2-2018007

Wang, Y., Lu, J., Zhu, L., Chen, R., Jiang, B., Hou, B., … Jin, Z. (2018). Increased incidence of abnormally located ovary in patients with Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome: a retrospective analysis with magnetic resonance imaging. Abdominal Radiology. doi:10.1007/s00261-018-1575-3

Zarate Rojas, G. P. ., Alegria Mera, L. F. ., & Rodriguez López, L. M. . (2021). Síndrome de Mayer Von Rokitansky Küster Hauser, más que una actualización clínica, diagnóstica y tratamiento quirúrgico asociada a complicaciones anestésicas en el paciente pediátrico. Scientific and Educational Medical Journal, 2(1), 227-241. Obtenido de: https://www.medicaljournal.com.co/index.php/mj/article/view/42