

ASOCIACIÓN MURCS CON ANOMALÍAS NO HABITUALES EN UNA RECIÉN NACIDA Y SU MADRE. DISCUSIÓN ETIOPATOGÉNICA

María Cecilia Martín^{a,b}, Nancy Mazzitelli^c, Liliana Vauthay^d, Lilian Furforo^b y Mónica Rittler^b

Resumen

El término MURCS se aplica a la asociación preferencial de aplasia de derivados müllerianos y renal y anomalías de vértebras cervico-torácicas. La etiología es desconocida y su ocurrencia suele ser esporádica.

Objetivos: Describir un caso familiar de asociación MURCS con defectos adicionales y discutir posibles mecanismos patogénicos y etiología.

Caso clínico: Recién nacida de parto pretérmino que fallece a la hora de vida. Presentó genitales externos virilizados, ano imperforado, agenesia uterina, displasia renal, ovarios microscópicos, adrenales fusionadas y malformaciones de vértebras exclusivamente torácicas. Antecedentes maternos: útero bicorne, atresia anal y agenesia renal izquierda.

Discusión: El espectro de MURCS se desconoce. La recién nacida y su madre presentaban hallazgos típicos y no típicos de MURCS. Las alteraciones vertebrales, urogenitales y rectales pueden explicarse por fallas en las interacciones entre los precursores embrionarios los que, tempranamente en el desarrollo, tienen una estrecha relación espacial: mesodermo paraxial (columna vertebral), intermedio (uréteres y riñones) y lateral (epitelio celómico: adrenales, ovarios, útero; tabique urorectal: ano). La recurrencia familiar sugiere una entidad de etiología génica autosómica dominante y expresividad variable. Mutaciones del gen WNT4 fueron identificadas en mujeres con ausencia de útero y signos de virilización, así como en hijos de padres consanguíneos, con defectos similares a los aquí descritos. Se postula una mutación

del gen WNT4 como potencial factor causal para esta entidad familiar. Independientemente del gen involucrado, el riesgo de recurrencia de esta madre sería del 50% para su futura descendencia.

Palabras clave: MURCS, recurrencia, WNT4, conducta de Müller.

Summary

MURCS refers to the preferential association of müllerian duct and kidney aplasia and cervicothoracic vertebrae anomalies. Of unknown etiology, it is usually sporadic.

Objectives: to describe a familial case of MURCS with additional anomalies and to discuss possible pathogenetic mechanisms and etiology.

Case report: Preterm infant who died shortly after birth, with virilized external genitalia, anal atresia, kidney and uterine aplasia, microscopic ovaries, fused adrenal glands, and exclusively thoracic vertebrae anomalies. Her mother had a bicornuate uterus, anal atresia, and left kidney aplasia.

Discussion: The spectrum of MURCS is unknown. The infant and her mother showed typical and atypical features of MURCS. Vertebral, urogenital and anal defects can be explained by abnormal interactions between the embryonic precursors that show a close spatial relationship during early development: paraxial (spine), intermediate (ureters, kidney), and lateral mesoderm (coelomic epithelium: adrenal glands, ovaries, uterus; uro-rectal septum: anus). Familial recurrence suggests a condition of variable expressivity and a gene mutation with autosomal dominant inheritance as etiologic factor. Gene WNT4 mutations were identified in women with uterine aplasia and virilization, as well as in kindreds of consanguineous parents, with defects similar to those here described. We propose a WNT4 mutation as etiologic factor for this familial condition. Regardless of the involved gene, this mother probably has a 50% recurrence risk for her future descent.

Key words: MURCS, recurrence, WNT4, müllerian duct

a. Centro Nacional de Genética Médica, Buenos Aires.

b. Sector Genética Médica

c. Unidad Patología, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Buenos Aires.

d. Departamento de Biología Celular e Histología, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Introducción

Anomalías de los derivados müllerianos (trompas, útero y dos tercios superiores de vagina) incluyen desde malformaciones menores hasta aplasia. Esta última constituye el Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), cuya descripción original incluía un amplio espectro de anomalías uterinas.¹ Sin embargo, en la literatura más reciente es definido por aplasia del útero y de los dos tercios superiores de vagina, generalmente con presencia de vestigios de trompas, en mujeres con caracteres sexuales secundarios y cariotipo femenino normales (OMIM N°277000).^{2,3}

La incidencia de MRKH se estima en alrededor de un 0,2 por mil recién nacidas vivas^{4,5} y en un 2 por mil en autopsias de fetos y recién nacidos (datos personales).

La aplasia de los derivados müllerianos puede ocurrir en forma aislada (MRKH tipo I) o más frecuentemente asociada a otros defectos (tipo II). Este último tipo constituye la asociación MURCS (OMIM N°601076),² acrónimo inglés para aplasia de conductos müllerianos y renal y malformaciones de vértebras cervicotorácicas, con la presencia ocasional de otros defectos. Fue originalmente descrito por Duncan y col., en 1979.⁶

La etiología de la asociación MURCS es desconocida, probablemente heterogénea. Si bien la mayoría de los casos reportados fueron esporádicos, se describió recurrencia familiar, con probable forma de herencia autosómica dominante, penetrancia incompleta y expresividad variable.³

Los *objetivos* de este trabajo fueron:

1. Describir un caso familiar de asociación MURCS con defectos adicionales, no habituales para esta entidad.
2. Discutir los posibles mecanismos patogénicos involucrados.
3. En base a la literatura, proponer una posible etiología.

Caso clínico

La recién nacida era producto del segundo embarazo, referido como sin interurrencias ni exposiciones, de una pareja joven, no consanguínea. Su primera hija, nacida a las 28 semanas de gestación y sin malformaciones evidentes, falleció a causa de prematuridad, sin que se realizara autopsia.

La paciente que aquí se describe nació a las 35 semanas de gestación y falleció a la hora de vida. La ultrasonografía prenatal reveló: oligoamnios, displasia renal bilateral y escoliosis. Al examen físico neonatal se observó secuencia de Potter, genitales

externos femeninos virilizados y atresia anal. La autopsia reveló ausencia del riñón izquierdo y displasia del derecho, útero y trompas ausentes, ovarios ectópicos y sólo microscópicamente detectables, con histología normal, adrenales fusionadas y colon en clava. Las radiografías mostraron severas malformaciones vertebrales de la columna torácica en toda su extensión.

El cariotipo era femenino normal y un análisis de FISH para el gen SRY fue negativo.

La madre nació con ano imperforado. A mayor edad se le diagnosticó útero bicorne, con tabique vaginal y ausencia del riñón izquierdo. No presentaba defectos vertebrales y tanto su cariotipo como sus dosajes de gonadotropinas y hormonas sexuales femeninas fueron normales.

Discusión

Patogenia

A pesar de que el desconocimiento de la etiología no permite delimitar el espectro de la asociación MURCS, las malformaciones involucradas sugieren un defecto de campo del desarrollo, implicando un compromiso de esbozos estrechamente relacionados durante la embriogénesis.

El defecto primario se localizaría en los somitas cervicotorácicas que tienen, durante el desarrollo embrionario temprano, una relación espacial muy estrecha con la porción más cefálica del mesodermo intermedio. En esta región, a la altura del somita 6, se origina el conducto pronefrico,⁷ el cual induce la formación del conducto mesonefrico, en cuyo extremo caudal surge el brote ureteral, como resultado de la interacción con el metanefros. Éste, junto con el brote, dan origen al riñón definitivo.

Una alteración del pronefros estaría en condiciones de afectar el desarrollo, en sentido céfalo-caudal, del resto de los derivados del mesodermo intermedio, conducto mesonefrico y metanefros, secuencia de fallas que daría lugar a una aplasia renal.⁸

Por otro lado, el conducto paramesonefrico o mülleriano se forma en el espesor del epitelio celómico, como resultado de las interacciones entre este último y el conducto mesonefrico. Alteraciones de este conducto podrían interferir en la formación del paramesonefrico, con la consiguiente aplasia de sus derivados.⁹

Tanto la recién nacida como su madre presentaban anomalías típicas de MURCS y la diferente manifestación en ambas ilustra la variabilidad de expresión de esta asociación. Defectos no clásicamente descritos en MURCS (madre: atresia anal; recién nacida: atresia anal, ovarios microscópicos,

virilización de genitales externos, fusión adrenal y compromiso exclusivo de vértebras torácicas) ya fueron previamente reportados.^{5,10} Hasta la fecha, no existe una clara delineación de la asociación MURCS, ni una delimitación de su espectro, el que, además, ha mostrado superposición con otras asociaciones, como Vater y Goldenhar.^{11,12}

La combinación de anomalías clásicas y no clásicas en la recién nacida, podría deberse a una localización más caudal del defecto primario, a la altura de los somitas torácicos, dando lugar a una variedad de anomalías vertebrales a todo lo largo de la columna torácica (fusión, ausencia y hemivértebras), pero respetando la región cervical. Los hallazgos sugieren que el compromiso del mesodermo intermedio no involucrara al pronefros sino al mesonefros, de localización más caudal, hipótesis que en parte se ve reforzada por la afección de los derivados del epitelio celómico: fusión adrenal, ovarios microscópicos y anomalías müllerianas.

Tanto el conducto mesonéfrico como el paramesonéfrico, desembocan en el seno urogenital y aportan mesénquima para el desarrollo de estructuras urogenitales a partir de la cloaca. Participan además en la formación del recto-ano, mediante su relación con el tabique uorrectal. Anomalías de estos conductos y de su interrelación con la cloaca y sus derivados, explicaría la atresia anal.¹³

La virilización parcial de los genitales externos podría deberse al tabicamiento deficiente de la cloaca (evidenciada por el ano imperforado), defecto que frecuentemente coexiste con una variable ambigüedad de los genitales externos.¹⁴

Como mecanismos alternativos o complementarios pueden mencionarse una disfunción de las adrenales fusionadas, específicamente un exceso de andrógenos, así como un efecto pleiotrópico del factor etiológico.

Por otra parte, un posible déficit de estrógenos embrionarios, debido al tamaño microscópico de los ovarios, quedaría descartado como mecanismo causal. Se demostró que dichas hormonas no intervienen en el desarrollo de los genitales externos durante la embriogénesis.¹⁵

Etiología

Clásicamente, MURCS era considerado como de ocurrencia esporádica, eventualmente asociado a algún teratógeno,³ con bajo riesgo de recurrencia.

Sin embargo, recientemente se ha mencionado un incremento en el reporte de casos familiares,³ posiblemente debido a alguno/s de los siguientes factores:

1. Aumento en la práctica de maternidad sustituta,

por mujeres para quienes, por sus anomalías uterinas, un embarazo estaba vedado. Esta hipótesis, sin embargo, no se sostiene, por la falta de evidencias de un exceso de defectos propios de MURCS, en la descendencia de estas mujeres.^{16,17}

2. Escasa referencia a la historia familiar y falta de exámenes adecuados a familiares de las pacientes reportadas en los trabajos más antiguos, de orientación predominantemente quirúrgica.^{16,17}
3. Expresividad variable de la asociación MURCS, favoreciendo el subregistro de familiares afectadas con cuadros clínicos incompletos (anomalías uterinas menores o solamente alguna malformación propia de MURCS, sin defectos uterinos). Varios autores describieron aplasia renal aislada en familiares de pacientes con MURCS.¹⁸⁻²⁰

La posible ocurrencia de MURCS en varones, como otra manifestación de su variabilidad de expresión, fue sugerida en 1995 por Wellesley y Slaney,²¹ entre otros. Hermanos de mujeres con MURCS presentaban hipoplasia de derivados wolffianos (epidídimo, conductos deferentes y vesículas seminales), como análogo de las anomalías müllerianas.

La recurrencia familiar con transmisión vertical sugiere para algunos casos una mutación génica de herencia autosómica dominante^{19,22} o eventualmente una anomalía cromosómica no detectable mediante las técnicas convencionales.²³

A partir de modelos experimentales en ratón, surgieron varios genes candidato, como WT1, PAX2, HOXA7 a HOXA13 y PBX1, activos durante el desarrollo temprano, pero cuyos roles aún no han sido claramente definidos.

WNT4 pertenece a una familia de genes que participa en la regulación del crecimiento y diferenciación celular durante la embriogénesis.²⁴ En embriones femeninos, su actividad parece ser crítica, tanto para el desarrollo uterino, ovárico y renal, como para la represión de genes involucrados en la síntesis de andrógenos.

Recientemente varios autores describieron la asociación entre mutaciones del gen WNT4 y ausencia de derivados müllerianos e hiperandrogenismo, tanto en modelos murinos como en humanos,²⁴⁻²⁸ mientras que otros la descartaron.²⁹

Mujeres con mutaciones en heterocigosis de dicho gen presentaban ausencia de útero, agenesia renal unilateral y signos clínicos y bioquímicos de hiperandrogenismo (OMIM N°158330).²

En 2008, Mandel y col.,³⁰ identificaron una mutación en homocigosis de WNT4 en la descendencia de una familia consanguínea, dando lugar a agenesia renal bilateral y anomalías genitales y adrena-

les, similares a los observados en nuestra paciente (Tabla 1). Estas semejanzas permitirían postular una mutación del gen WNT4 como potencial factor causal de la entidad familiar aquí presentada.

Conclusiones

Independientemente del gen involucrado, el riesgo de recurrencia de esta madre sería del 50% para su futura descendencia, aunque, dada la variabilidad de expresión, no puede predecirse la gravedad.

Por otro lado, sus antecedentes de partos prematuros, probablemente relacionados a su anomalía uterina, colocan a esta madre en una situación de riesgo para futuros recién nacidos prematuros.

Finalmente, el diagnóstico de aplasia o displasia renal aislada, así como de anomalías vertebrales, especialmente cervicales, constituiría una indicación para descartar malformaciones de derivados müllerianos, tanto en la propia paciente, como en otras integrantes femeninas de la familia.

Agradecimientos: Los autores agradecen la colaboración del personal del Sector Radiología de la Maternidad por su buena voluntad y calidad de trabajo. •

Figura 1: Genitales externos virilizados.



Figura 2: Malformaciones de vértebras torácicas.



Tabla 1: Características de casos de la literatura y de nuestras pacientes.

	Asociación MURCS	Mutación del gen WNT4		Nuestras pacientes	
		Heterocigota	Homocigota (SERKAL)	Madre	Hija
2/3 superiores de vagina	Ausente	Ausente	NR	Tabique vaginal	Ausente
Útero	Ausente	Ausente	NR	Bicorne	Ausente
Gónadas	Ovarios	Ovarios	Testículos/ Ovotestis	Ovarios	Ovarios sólo microscópicamente detectables e histología normal
Desarrollo mamario	Normal	Normal	-	Normal	-
Desarrollo de vello pubiano	Normal	Normal	-	Normal	-
Hiperandrogenismo	No	Sí (clínico y bioquímico)	Genitales externos masculinos (pene curvo, hipospadias)	No (evidencia clínica)	Genitales externos virilizados
Cariotipo	46,XX	46,XX	46,XX	46,XX	46,XX

Bibliografía

1. Hauser GA, Schreiner WE. Das Mayer-Rokitansky-Küster Syndrom. Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida. Schweiz Med Wochenschr 1961;91:381-384.
2. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) [Último acceso: 10 de diciembre, 2010]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
3. Morcel K, Camborieux L. Programme de Recherches sur les Aplasies Müllériennes (PRAM), Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) Syndrome. Orphanet J Rare Dis 2007;2:13-21.
4. Oppelt P, Renner SP, Kellermann A, Brucker S, Hauser GA, Ludwig KS, et al. Clinical Aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome: Recommendations for Clinical Diagnosis and Staging. Hum Reprod 2006;21(3):792-797.
5. Plevraki E, Kita M, Goulis DG, Hatzisevastou-Loukidou H, Lambropoulos AF, Avramides A. Bilateral ovarian agenesis and the presence of the testis-specific protein 1-Y-linked gene: two new features of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Fertil Steril 2004;81(3):689-692.
6. Duncan PA, Shapiro LR, Stangel JJ, Klein MR, Addonizio JC. The MURCS association: müllerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia. J Pediatr 1979;95:399-402.
7. James RG, Schultheiss TM. Patterning of the avian intermediate mesoderm by lateral plate and axial tissues. Dev Biol 2003;253(1):109-124.
8. Mauch TJ, Yang G, Wright M, Smith D, Schoenwolf GC. Signals from trunk paraxial mesoderm induce pronephros formation in chick intermediate mesoderm. Dev Biol 2000;220(1):62-75.
9. Ludwig KS. The Mayer-Rokitansky-Küster syndrome. An analysis of its morphology and embryology. Part II: Embryology. Arch Gynecol Obstet 1998;262:27-42.
10. Sauvage P, Bientz J, Leculée R, Elahi B. Genital tract anomalies in anorectal malformations. Chir Pediatr 1986;27(5):305-308.
11. Komura M, Kanamori Y, Sugiyama M, Tomonaga T, Suzuki K, Hashizume K, et al. A female infant who had both complete VACTERL association and MURCS association: report of a case. Surg Today 2007;37(10):878-880.
12. David A, Mercier J, Verloes A. Child with manifestations of Nager acrofacial dysostosis, and the MURCS, VACTERL, and pulmonary agenesis associations: complex defect of blastogenesis? Am J Med Genet 1996;62(1):1-5.
13. Nebot-Cegarra J, Fabregas PJ, Sánchez-Pérez I. Cellular proliferation in the urorectal septation complex of the human embryo at Carnegie stages 13-18: a nuclear area-based morphometric analysis. J Anat 2005;207:353-364.
14. Escobar LF, Weaver DD, Bixler D, Hodes ME, Mitchell M. Urorectal septum malformation sequence. Report of six cases and embryological analysis. Am J Dis Child 1987;141(9):1021-1024.
15. Couse JF, Hewitt SC, Bunch DO, Sar M, Walker VR, Davis BJ, et al. Postnatal sex reversal of the ovaries in mice lacking estrogen receptors alpha and beta. Science 1999;286(5448):2328-2331.
16. Petrozza JC, Gray MR, Davis AJ, Reindollar RH. Congenital absence of the uterus and vagina is not commonly transmitted as a dominant genetic trait: outcomes of surrogate pregnancies. Fertil Steril 1997;67(2):387-389.
17. Beski S, Gorgy A, Venkat G, Craft IL, Edmonds K. Gestational surrogacy: a feasible option for patients with Rokitansky syndrome. Hum Reprod 2000;15(11):2326-2328.
18. Opitz JM. Vaginal atresia (von Mayer-Rokitansky-Küster or MRK anomaly) in hereditary renal adysplasia (HRA). Am J Med Genet 1987;26(4):873-876.
19. Ación P, Galán F, Manchón I, Ruiz E, Ación M, Alcaraz LA. Hereditary renal adysplasia, pulmonary hypoplasia and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a case report. Orphanet J Rare Dis 2010;5:1-6.
20. Wottgen M, Brucker S, Renner SP, Strissel PL, Strick R, Kellermann A, et al. Higher incidence of linked malformations in siblings of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome patients. Hum Reprod 2008;23(5):1226-1231.
21. Wellesley DG, Slaney SF. MURCS in a male? J Med Genet 1995;32:314-315.
22. Griffin JE, Edwards C, Madden JD, Harrod MJ, Wilson JD. Congenital absence of the vagina. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Ann Intern Med 1976;85(2):224-236.
23. Bernardini L, Gimelli S, Gervasini C, Carella M, Baban A, Frontino G, et al. Recurrent microdeletion at 17q12 as a cause of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: two case reports. Orphanet J Rare Dis 2009;4:1-6.
24. Ravel C, Lorenço D, Dessolle L, Mandelbaum J, McElreavey K, Darai E, et al. Mutational analysis of the WNT gene family in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Fertil Steril 2009;91(Suppl):1604-1607.
25. Biason-Lauber A, De Filippo G, Konrad D, Scarano G, Nazzaro A, Schoenle EJ. WNT4 deficiency—a clinical phenotype distinct from the classic Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a case report. Hum Reprod 2007;22(1):224-229.
26. Philibert P, Biason-Lauber A, Rouzier R, Pienkowski C, Paris F, Konrad D, et al. Identification and functional analysis of a new WNT4 gene mutation among 28 adolescent girls with primary amenorrhea and müllerian duct abnormalities: a French collaborative study. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:895-900.
27. Biason-Lauber A, Konrad D. WNT4 and sex development. Sex Dev 2008;2:210-218.
28. Christopoulos P, Gazouli M, Fotopoulou G, Creatsas G. The role of genes in the development of Müllerian anomalies: where are we today? Obstet Gynecol Surv 2009;64(11):760-768.
29. Clément-Ziza M, Khen N, Gonzales J, Crétole-Vastel C, Picard JY, Tullio-Pelet A, et al. Exclusion of WNT4 as a major gene in Rokitansky-Küster-Hauser anomaly. Am J Med Genet A 2005;137(1):98-99.
30. Mandel H, Shemer R, Borochowitz ZU, Okopnik M, Knopf C, Indelman M, et al. SERKAL Syndrome: An autosomal-recessive disorder caused by a loss-of-function mutation in WNT4. Am J Hum Genet 2008;82:39-47.