

## Estimulación ovárica en síndrome de Mayer-Rokitansky: reporte de caso y revisión de la literatura

Gloria J. Salinas-Jiménez<sup>1\*</sup>, Maitane Alonso-de Mendieta<sup>2,3</sup>, Enrique Cervantes-Bravo<sup>2,3</sup> y Jorge Rodríguez-Purata<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Biología de la Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología; <sup>2</sup>Departamento de Ginecología y Obstetricia, Centro Médico ABC; <sup>3</sup>Medicina Reproductiva, Clínica de la Fertilidad "Cde la F": Ciudad de México, México

### Resumen

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (SMRKH) es una anomalía del tracto genital femenino caracterizada por ausencia congénita del útero y porción superior de la vagina. Ocurre en uno de cada 4,500 nacimientos y se diagnostica normalmente durante la adolescencia al presentarse amenorrea primaria. Su función ovárica está preservada, pero la información actual respecto al potencial reproductivo de estas pacientes es limitada. Se presenta el caso de una mujer con diagnóstico de SMRKH sometida a estimulación ovárica para transferencia de embriones a útero subrogado y se discute su potencial reproductivo: técnicas de reproducción asistida, intervenciones e impacto psicológico.

**Palabras clave:** Síndrome de Mayer-Rokitansky. Agenesia mülleriana. Estimulación ovárica. Reserva ovárica. Técnicas de reproducción asistida.

### Controlled ovarian stimulation in Mayer-Rokitansky syndrome: case report and literature review

#### Abstract

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH) is a congenital anomaly of the female genital tract characterized by congenital absence of the uterus and upper part of the vagina. It occurs in 4,500 female births and diagnosis is usually made during adolescence when primary amenorrhea presents. They have functioning ovaries but data regarding their reproductive potential is limited. We hereby report the case of a woman diagnosed with MRKH syndrome in whom assisted reproductive techniques were used to try to achieve pregnancy by gestational surrogacy and their reproductive potential is discussed: assisted reproductive techniques, procedures, and psychological impact.

**Keywords:** Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Müllerian aplasia. Ovarian stimulation. Ovarian reserve. Assisted reproductive techniques.

#### \*Correspondencia:

Gloria J. Salinas-Jiménez

E-mail: jenny\_sj\_92@hotmail.com

0187-5337/© 2023. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 12-04-2023

Fecha de aceptación: 06-05-2023

DOI: 10.24875/PER.23000007

Disponible en internet: 01-09-2023

Perinatol Reprod Hum. 2023;37(2):80-83

[www.perinatologia.mx](http://www.perinatologia.mx)

## Introducción

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (SMRKH), también conocido como aplasia o agenesia mülleriana, es una anomalía congénita del tracto genital que ocurre en uno de cada 4,500 a 5,000 nacimientos de sexo femenino. Ocurre por un subdesarrollo embriológico de los conductos paramesonéfricos (de Müller)<sup>1</sup> y se caracteriza por una agenesia completa de los conductos de Müller (ausencia del útero y porción superior de la vagina) en mujeres con un cariotipo normal (46, XX)<sup>2</sup>, resultando en una aplasia vaginal con útero ausente o rudimentario compuesto por dos pequeños remanentes fibromusculares bilaterales, con trompas de Falopio normales y ovarios funcionales<sup>3</sup>.

Constituye la segunda causa de amenorrea primaria<sup>2</sup> y se puede asociar con malformaciones extragenitales, principalmente urinarias, esqueléticas y cardíacas<sup>3</sup>, clasificándose en dos grupos: tipo 1/típico (agenesia uterovaginal aislada) y tipo 2/atípico (asociado a malformaciones extragenitales renales, esqueléticas, cardíacas y auditivas)<sup>2</sup>. Se han reportado anomalías ováricas hasta en el 15%, así como ovarios ectópicos en el 41% de las pacientes con SMRKH<sup>4</sup>. Su diagnóstico se realiza principalmente durante la adolescencia, cuando las pacientes se presentan con amenorrea primaria en conjunto con los hallazgos de exploración física, ultrasonido, resonancia magnética y, en algunos casos, laparoscopia, aunque esta no se considera de forma rutinaria<sup>1,5</sup>.

Dado que tienen un cariotipo normal y ovarios funcionales, su desarrollo puberal y características sexuales secundarias suelen ser normales<sup>1,4</sup>. Sin embargo se han descrito casos con niveles anormales de gonadotropinas, hiperprolactinemia e hiperandrogenemia, las cuales conducen a irregularidades del ciclo menstrual y probablemente una menor cuenta de ovocitos. Sin embargo, la asociación de hiperandrogenemia con SMRKH es reciente y no se ha visto asociada con síntomas clínicos<sup>4</sup>.

Históricamente, el principal propósito en pacientes con SMRKH era corregir las anomalías anatómicas por elongación vaginal o mediante la creación de una neovagina<sup>1</sup>, y la evidencia se enfocaba en las opciones de tratamiento quirúrgicas y no quirúrgicas. Actualmente, dada la ausencia de útero, se ha enfocado el abordaje en una cuestión de gran importancia para estas pacientes: su pronóstico reproductivo. Aunque no serán capaces de concebir naturalmente, existen opciones para lograr su maternidad mediante

adopción, técnicas de reproducción asistida (TRA) con útero subrogado o trasplante de útero, sin embargo este último aún se considera experimental<sup>1,2,5</sup>.

El propósito de este reporte es describir el abordaje de una paciente con SMRKH en quien se utilizaron técnicas de reproducción asistida para lograr un embarazo con útero subrogado.

## Caso clínico

Paciente de 37 años diagnosticada con SMRKH aislado, resto de antecedentes médicos negados. Acude a la clínica de reproducción asistida para valoración de sus opciones de fertilidad en conjunto con su pareja, un hombre de 49 años. Deciden intentar estimulación ovárica y fertilización *in vitro* con diagnóstico genético preimplantacional para aneuploidías, para posteriormente donación de embriones transferidos a su hermana.

Durante el abordaje inicial en ella se encuentra ovario derecho *in situ* y ausencia de ovario izquierdo, un nivel de hormona antimülleriana de 1.7 ng/ml. El seminograma de su pareja reportó normozoospermia. Se inicia el primer ciclo de estimulación ovárica controlada usando un protocolo antagonista flexible, con hormona foliculoestimulante en día 3 de 1.12 UI/ml, progesterona < 0.5 ng/ml y hormona luteoestimulante 0.3 UI/ml. Se administraron diariamente 225 UI de folitropina alfa, así como gonadotropina menopáusica humana en una dosis inicial de 75 UI, incrementándose progresivamente a 150 UI y finalmente 225 UI. Se realizaron controles hormonales y ultrasonográficos los días 5, 7 y 9 del ciclo, encontrando en este último, 10 folículos en ovario derecho, nueve de los cuales eran menores a 10 mm y un valor de estradiol de 1,415 ng/ml. Dado que el estradiol no correlacionaba con el número de folículos observados, decidimos realizar un ultrasonido abdominal, encontrando el ovario izquierdo de localización ectópica en hipocondrio izquierdo, con cinco folículos adicionales (4 menores de 10 mm y 1 de 11 mm). Continuó la estimulación y los días 10, 11 y 12 se administró el antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) Cetorelix 0.25 mg. El día 13 por ultrasonido se identificaron ocho folículos en ovario derecho, dos mayores de 18 mm, dos de 17 mm, uno de 15 mm y uno de 12 mm, con valores de estradiol 4,179 pg/ml y progesterona 2.33 ng/ml. Basados en niveles de estradiol y tamaños foliculares, se realizó descarga ovulatoria con protocolo dual con coriogonadotropina alfa recombinante 250 µg y acetato de triptorelina 0.2 mg.

**Tabla 1.** Resultados de estudio genético preimplantacional PGT-A en embriones de paciente con síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (SMRKH)

No. de embrión	Origen de la muestra	Tipo de célula	Resultado del embrión	Sexo	Transferencia	Día de biopsia
2	Ovocito fresco	Trofoectodermo	Anormal: caótico	-	No	D6
5	Ovocito fresco	Trofoectodermo	Anormal complejo: -12, -22	Masculino	No	D6

La aspiración de óvulos se realizó por vía transvaginal guiada por ultrasonido a las 36 horas de la descarga ovulatoria. Del ovario derecho se obtuvieron 12 óvulos, nueve de ellos en metafase II (MII), uno en metafase I y dos vesículas germinales. El ultrasonido abdominal evidenció la presencia de vasos sanguíneos adyacentes al ovario izquierdo ectópico, por lo que se decidió no aspirarlo. Los nueve ovocitos MII se inseminaron mediante inyección intracitoplasmática para reducir contaminación genética espermática y asegurar monoespermia. Fertilizaron ocho, que se cultivaron a etapa de blastocisto. Dos mostraron un desarrollo adecuado, se les realizó biopsia de trofoectodermo y fueron vitrificados. Se realizó estudio genético preimplantacional PGT-A con técnica de *Next-Generation Sequencing* por edad materna avanzada y para seleccionar un embrión euploide para transferencia y así disminuir el tiempo para lograr un embarazo. El resultado del PGT-A reportó ambos aneuploides: un embrión con deleciones en cromosomas 12 y 22 y el otro con anomalías caóticas (Tabla 1). La paciente y su pareja decidieron no intentar otro ciclo de estimulación.

## Discusión

Hasta hace poco tiempo, la única opción disponible de maternidad en pacientes con SMRKH era la adopción, pero los avances actuales en medicina reproductiva permiten ofrecerles la opción de ser madres utilizando técnicas de fertilización *in vitro* con útero subrogado, que es permitido en varios países<sup>2,5</sup>, incluidos algunos Estados de la República Mexicana.

El primer paso consiste en la estimulación ovárica y recolección de ovocitos de la paciente con SMRKH, así como la obtención de muestra de semen de su pareja<sup>2</sup>. Existe inquietud respecto al mejor protocolo de estimulación en estas pacientes debido a la poca evidencia disponible<sup>2,5</sup>. Ya que no presentan flujo menstrual, es necesario determinar la fase del ciclo para la estimulación ovárica<sup>5</sup>. Previamente mediante niveles de progesterona se identificaba la fase lútea media para iniciar de forma precisa el análogo de GnRH en el contexto de un protocolo largo<sup>3,5</sup>.

Actualmente, mediante seguimientos foliculares por ultrasonido en conjunto con el perfil hormonal podemos determinar la fase exacta del ciclo, permitiéndonos el uso de protocolos con antagonistas de GnRH para la maduración de los óvulos con agonistas de la GnRH, reduciendo así el riesgo de hiperestimulación ovárica<sup>5</sup>. Posterior a la fertilización, el embrión resultante se transfiere a la cavidad de la mujer portadora gestacional sustituta (útero subrogado)<sup>2</sup>.

Estudios comparando el impacto de los dos tipos del síndrome en la reserva ovárica, tasa de embarazo y su asociación con anomalías hormonales han reportado hallazgos variables. En un estudio realizado por Henes et al.<sup>4</sup> usando hormona antimülleriana (AMH) como marcador de la reserva ovárica, no se encontró disminución significativa en los niveles de AMH entre los dos tipos de síndrome y tampoco con el grupo control (sin SMRKH), pero sí encontraron una asociación del síndrome con una mayor tasa de hiperandrogenemia. La estimulación ovárica, realizada únicamente en pacientes con el tipo 1 del síndrome, reportó una tasa de fertilización media del 51.2% con embriones de buena calidad<sup>4</sup>. En contraste, Raziell et al.<sup>3</sup> reportaron mejor respuesta a la estimulación ovárica en la forma típica del síndrome, obteniendo mayor número de folículos, ovocitos y embriones en comparación con la forma atípica, quienes tuvieron una respuesta ovárica más baja. La cantidad de gonadotropinas necesarias para la estimulación fue más alta y de mayor duración en pacientes con la forma atípica, sin diferencias en la tasa de fertilización. La tasa de embarazo fue similar entre ambos grupos (17%), aunque menor comparada con la población general sometida a fertilización *in vitro* (30%)<sup>3</sup>. Utilizando la AMH como marcador y con un nivel de 1.7 ng/ml, evidenciamos que nuestra paciente contaba con una reserva ovárica adecuada.

En nuestra paciente utilizamos un protocolo de estimulación con antagonista de la GnRH por su simplicidad, requerir menor dosis de gonadotropinas y menor duración. Así mismo permite usar un agonista de la GnRH para desencadenar la maduración de los óvulos y reducir el riesgo de hiperestimulación ovárica<sup>5</sup>. La recolección de óvulos vía transvaginal del ovario derecho resultó exitosa,

por lo que no se consideró necesario realizar más intervenciones para alcanzar el ovario izquierdo de localización ectópica. En algunos casos, la recolección de ovocitos por vía transvaginal puede resultar imposible por una menor elasticidad vaginal o por ovarios de localización ectópica, siendo necesario un abordaje abdominal por vía laparoscópica o mediante aspiración percutánea transabdominal<sup>2,4,5</sup>. A pesar de una adecuada respuesta ovárica y obtener 12 óvulos de nuestra paciente, los dos embriones resultantes fueron aneuploides, decidiendo como alternativa la ovodonación.

Aunque disponible desde hace más de 25 años, el número de estudios publicados respecto a los desenlaces clínicos y el mejor protocolo de estimulación ovárica en estas pacientes es limitado<sup>4,5</sup>. Probablemente no se reporten los intentos fallidos de estimulaciones y los reportes en su mayoría no incluyen un análisis de otros parámetros que pudieran afectar los resultados<sup>5</sup>. Este caso, a pesar de no haberse logrado embarazo con útero subrogado usando embriones propios de la paciente, nos aporta una visión más amplia respecto al estado hormonal y la reserva ovárica de las pacientes con SMRKH demostrando que esta última se encuentra conservada, otorgando a las pacientes afectadas una probabilidad de embarazo mediante TRA y útero subrogado.

El impacto psicológico del síndrome no debe subestimarse. El diagnóstico condiciona reacciones de ansiedad, depresión, cuestionamiento de su feminidad y un duelo asociado a la infertilidad<sup>1</sup>. El acompañamiento psicológico constante es esencial para las pacientes y siempre debe proporcionarse un asesoramiento detallado de sus opciones de fertilidad<sup>1,2</sup>.

## Conclusiones

En el pasado, la única alternativa disponible para pacientes con SMRKH era la adopción, pero las técnicas de reproducción asistida actuales permiten el uso de útero subrogado como una posibilidad para lograr la maternidad. El trasplante de útero aún es un tratamiento experimental y es demasiado pronto para considerarse una alternativa segura en los protocolos de manejo de infertilidad de las pacientes con SMRKH.

El cuidado de estas pacientes es complejo y debe ser desde una perspectiva psicosocial, mediante un abordaje multidisciplinario en el que se discutan de forma conjunta las cuestiones ginecológicas, sexuales, psicológicas y de infertilidad. Una vez aceptado el

diagnóstico, debe realizarse el asesoramiento detallado y específico de sus opciones reproductivas.

## Contribuciones de los autores

JRP conceptualizó la revisión. MAdM y ECB buscaron artículos seleccionados y realizaron extracción y análisis de datos. GJSJ tomó la iniciativa al escribir la reseña. MAdM y ECB revisaron varias versiones preliminares del artículo. JRP leyó y aprobó la versión final. Todos los autores revisaron la presentación de la versión final del manuscrito.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo.

## Bibliografía

1. ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian agenesis: Diagnosis, management, and treatment. *Obstet Gynecol.* 2018;131(1):e35-e42.
2. Fedele F, Salvatore S, Candiani M, Bulfoni A. Fertility options in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2021;48(3):453.
3. Razieli A, Friedler S, Gidoni Y, Ben Ami I, Strassburger D, Ron-El R. Surrogate in vitro fertilization outcome in typical and atypical forms of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Hum Reprod.* 2012;27(1):126-30.
4. Henes M, Jurow L, Peter A, Schoenfish B, Andrei Taran F, Huebner M, et al. Hyperandrogenemia and ovarian reserve in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome type 1 and 2: potential influences on ovarian stimulation. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(2):513-20.
5. Friedler S, Grin L, Liberti G, Saar-Ryss B, Rabinson Y, Meltzer S. The reproductive potential of patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome using gestational surrogacy: a systematic review. *Reprod Biomed Online.* 2016;32(1):54-61.