

Asociación MURCS: reporte de caso de un recién nacido de sexo femenino

Patricia J. Ostia-Garza^{1*}, Luis D. Jiménez-Díaz¹ y Lautaro Plaza-Benhumea²

¹Servicio de Neonatología; ²Servicio de Genética. Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz, Toluca de Lerdo, Edo. de México, México

Resumen

Antecedentes: El término MURCS se aplica a la asociación preferencial de aplasia de derivados müllerianos y renales y anomalías de vértebras cervicotorácicas. La etiología es desconocida, suele ser esporádica. **Objetivos:** Describir el caso de una recién nacida de asociación MURCS con defectos adicionales y discutir posibles mecanismos patogénicos y etiología. **Discusión:** El espectro de MURCS se desconoce. 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 paraxil (columna vertebral), intermedio (uréteres y riñones) y lateral (epitelio celómico: adrenales, ovarios, útero; tabique urorectal: ano). Se enfatiza en la importancia de la búsqueda activa de las otras anomalías diferentes a las müllerianas para lograr el diagnóstico y realizar un manejo integral e interdisciplinario.

Palabras clave: MURCS. Recurrencia. Conducto de Müller. Anomalías congénitas. Escoliosis.

MURCS association: case report in a female newborn

Abstract

Background: 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 newborn female case of MURCS with additional anomalies and to discuss possible pathogenetic mechanisms and etiology. **Discussion:** The spectrum of MURCS is unknown. 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). We emphasize the importance of interdisciplinary care, including a clinical geneticist in the care of patients with these characteristics.

Keywords: MURCS. Recurrence. Müllerian duct. Congenital abnormalities. Scoliosis.

Introducción

La asociación MURCS (Müllerian aplasia, Renal aplasia, Cervicothoracic Somite dysplasia), hace

referencia a la aparición conjunta de aplasia mülleriana, aplasia renal y displasia cervicotorácica por alteración de los somitas correspondientes^{1,2}. Esta asociación fue descrita en 1979 por Duncan et al., quienes

Correspondencia:

*Patricia J. Ostia-Garza

E-mail: Patty_ostia@hotmail.com

0187-5337/© 2022. 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: 22-01-2021

Fecha de aceptación: 07-08-2022

DOI: 10.24875/PER.21000001

Disponible en internet: 22-11-2022

Perinatol Reprod Hum. 2022;36(2):56-60

www.perinatologia.mx

documentaron 30 casos en la literatura de mujeres con dichas características, y con base en estas definieron las principales manifestaciones³. Su frecuencia es de 1 caso por cada 50,000 mujeres. Tiene una etiología heterogénea, no se ha logrado realizar asociación causal con alguna alteración genética en MURCS⁴. Tampoco se ha reconocido un patrón de herencia ni de recurrencia. Actualmente se encuentra clasificado dentro del grupo 46,XX DSD (*disorders of sex development*), por presentar alteraciones en el desarrollo sexual que involucran defectos müllerianos con un cariotipo femenino normal. 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 uterinas⁵. 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)^{6,7}. La incidencia de MRKH se estima en alrededor de un 0.2 por mil recién nacidas vivas^{8,9} 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)⁶.

Objetivos

1. Describir un caso familiar de asociación MURCS con defectos adicionales, no habituales para esta entidad.
2. Discutir los posibles mecanismos patogénicos involucrados.
3. Con base en la literatura, proponer una posible etiología, así como describir patología asociada no reportada.

Caso clínico

La recién nacida, producto de un tercer embarazo (dos abortos, se desconoce de cuántas semanas), madre de 33 años, no consanguínea. La madre refiere infecciones recurrentes urinarias y cervicovaginales desde el primer trimestre en manejo con ampicilina, amenaza de aborto en la 8.^a semana, se realizó tres ultrasonidos (US); el último, en la semana 24, reportó escoliosis marcada a nivel cervical y lumbar, así como



Figura 1. Características del recién nacido: cuello corto, hélix ptegados, escoliosis pronunciada, genitales externos femeninos.

ausencia de riñón derecho. Nace producto único femenino a las 35 semanas de gestación, peso de 2,500, talla 43 cm, perímetro craneal 34 cm. Al examen físico neonatal se observó cuello corto, hélix ptegados, escoliosis pronunciada, genitales externos femeninos (Fig. 1). Las radiografías mostraron severas malformaciones vertebrales de la columna torácica en toda su extensión, hemivértebras y fusiones múltiples, así como alteraciones costales (Fig. 2). Se realiza US renal reportando riñón derecho ausente en topografía habitual, riñón izquierdo sin alteraciones ecográficas. Se realizó urografía por tomografía computarizada (UROTAC), donde se corroboró ausencia de riñón derecho y anexos (Fig. 3), en tomografía axial simple escoliosis pronunciada, riñón izquierdo único, ausencia de riñón derecho, en cortes pélvicos se reportó útero ambiguo y no se observan anexos (Fig. 4).

Discusión

La asociación MURCS es una rara enfermedad congénita que se observa en una de cada 50,000 mujeres. Tiene una etiología heterogénea, con varias hipótesis propuestas que no han sido concluyentes. Factores genéticos, dado que se han descrito casos en hermanas^{8,9}, y el reporte de un caso con una microduplicación de 5q35.1, sin embargo ese hallazgo no ha sido descrito en otros pacientes². La recurrencia familiar con transmisión vertical sugiere para algunos casos una mutación génica de herencia autosómica dominante^{2,10} o finalmente una anomalía cromosómica, no detectable mediante las técnicas convencionales. A partir de modelos experimentales en ratones, surgieron varios genes candidato, como



Figura 2. Radiografía anteroposterior, malformaciones vertebrales de la columna torácica en toda su extensión, hemivértebras y fusiones múltiples, escoliosis pronunciada, así como alteraciones costales.

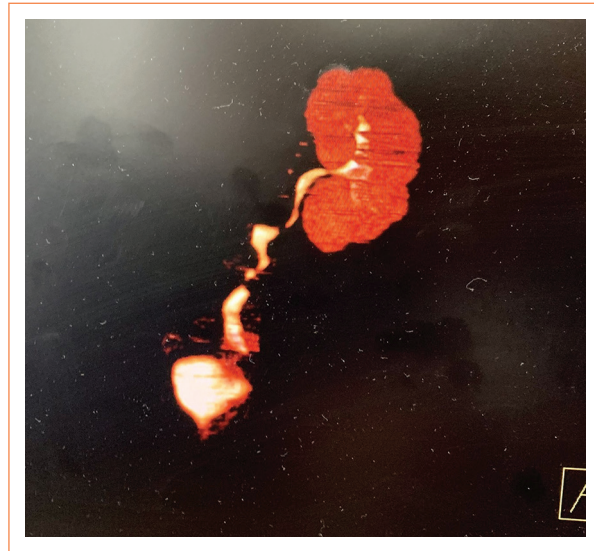


Figura 3. Urografía por tomografía computarizada: ausencia de riñón derecho y anexos.

WT1, *PAX2*, *HOXA7* a *HOXA13* y *PBX1*, activos durante el desarrollo temprano, pero cuyos roles aun no han sido claramente definidos. El *WNT4* pertenece a una familia de genes que participa en la regulación del crecimiento y diferenciación celular durante la embriogénesis¹⁰. 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 humanos¹⁰. También agentes ambientales que pudieran afectar el desarrollo embrionario durante la cuarta semana de gestación^{4,6,9}, periodo en el cual los nefrotomos del mesodermo y somitas cervicotorácicos intermedios del mesodermo paraxial se encuentran próximos, por lo cual un daño en este momento los afectaría y podría inducir anomalías en cascada que involucran estructuras vertebrales cervicales, uterinas y renales. El defecto primario se localizaría en los somitas cervicotorácicos 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 somita⁶, se origina el conducto pronefrico⁷, el cual induce la formación del conducto mesonéfrico, en cuyo extremo caudal surge el brote ureteral, como resultado de la interacción con el metanefros. Este, junto con el brote, dan origen al riñón definitivo. Una alteración del pronefros estaría en condiciones de afectar el desarrollo, en sentido cefalocaudal, del resto de los derivados del mesodermo intermedio, conducto mesonéfrico y metanefros, secuencia de fallas que daría lugar a una aplasia renal⁸. Por otro lado, el conducto paramesonéfrico o mülleriano se forma en el espesor del epitelio celómico, como resultado de las interacciones entre este último y el conducto mesonéfrico. Alteraciones de este conducto podrían interferir en la formación del paramesonéfrico, con la consiguiente aplasia de sus derivados. Sin embargo no se ha postulado ningún agente teratogénico. Dado que la gran mayoría de los casos son esporádicos y no consistentes a las exposiciones, se sigue considerando una entidad de causa indeterminada^{3,4-8}. Los hallazgos clásicos reportados en la asociación MURCS son: aplasia mülleriana que puede generar agenesia o hipoplasia de útero (incluyendo compromiso del primer tercio de la vagina), aplasia renal, riñones ectópicos, hipoplásicos o agenesia, y displasia cervicotorácica descrita entre la quinta vértebra

Tabla 1. Principales características consideradas en el diagnóstico diferencial con la asociación MURCS

Características	MURCS	MRKH	TURNER
Cariotipo	46, XX	46, XX	46, X ^t
Etiología	Desconocido	Autosómico dominante	Cromosómico
Anomalías mullerianas	Sí	Sí	Sí
Alteración renal	Sí	No*	Sí
Disgenesia gonadal	No	No	Sí
Retraso mental	No	No	Ocasional
Anomalías en vertebras cérvico-torácicas	Sí	No	No
Sordera	Sí	No	No
Talla baja	Sí	Sí	Sí

*Casos anecdóticos.

^tVariantes en la formula citogenética.

MRKH: síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser; MURCS: Müllerian aplasia, Renal aplasia, Cervicothoracic Somite dysplasia.



Figura 4. Tomografía axial simple: escoliosis pronunciada, riñón izquierdo único, ausencia de riñón derecho, en cortes pélvicos se reportó útero ambiguo.

cervical y la primera torácica, observándose cuerpos vertebrales fusionados (OMIM®601076), tal es el caso en nuestra paciente. Otros hallazgos reportados incluyen talla baja, alteraciones en los miembros superiores y en los arcos costales; con menos frecuencia se han observado alteraciones en pabellón auricular y en la audición, asimetría facial, labio y paladar hendidos,

micrognatia, quistes cerebelosos y alteraciones gastrointestinales³. La paciente aquí reportada presentó alteración mülleriana, renal y en columna, una escoliosis muy marcada. En el diagnóstico diferencial debe considerarse la asociación MURCS, el síndrome MRKH y del síndrome de Turner (Tabla 1). Adicionalmente se debe tener en cuenta la asociación VACTERL (anomalías vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y de extremidades), cuyos hallazgos rara vez se combinan con anomalías genitales, las alteraciones vertebrales se localizan con mayor frecuencia en la región caudal⁶.

Conclusión

El ginecólogo debe sospechar la asociación MURCS en pacientes con anomalías müllerianas y proceder a realizar una historia clínica y examen físico exhaustivo, para recabar antecedentes, así como el abordaje del recién nacido por parte del equipo multidisciplinario. Solicitar estudios complementarios para descartar alteraciones renales, vertebrales y cromosómicas, para así hacer un diagnóstico diferencial apropiado y llegar a confirmar o descartar el diagnóstico de la asociación MURCS. En el abordaje es de gran importancia el manejo integral y multidisciplinario, que incluya además del ginecólogo, nefrólogo, ortopedista y psicólogo, realizando un acompañamiento psicosocial al paciente y su familia a lo largo del proceso diagnóstico y sus posteriores intervenciones quirúrgicas.

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. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Khan AA, Bhatti SN, Khan G, Ahmed E, Aurangzeb A, Ali A, et al. Clinical and radiological findings in Arnold Chiari malformation. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2010;22(2):75-8.
2. Dabkowska-Huc A, Skalba P, Pyrkosz, A. MURCS association with partial duplication of the distal long chromosome 5 and unilateral ovarian agenesis. *Case Rep Genet*. 2013;2013:105052.
3. Duncan PA, Shapiro LR, Stangel JJ, Klein RM, Addonizio JC. The MURCS association: Müllerian duct aplasia, renal aplasia, and cervicothoracic somite dysplasia. *J Pediatr*. 1979;95:399-402.
4. Vergnes C, Cordier MP, Dubois R, Bouvier R, Cochat P. [MURCS association: a challenging diagnosis]. *Arch Pediatr*. 2005;12:49-51.
5. Hauser GA, Schreiner WE. Das Mayer-Rokitansky-Küster Syndrom. Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida. *Schweiz Med Wochenschr*. 1961;91:381-4.
6. OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) [sede web]. OMIM [último acceso: 10 de diciembre, 2010]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
7. 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.
8. 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):792-7.
9. 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):689-92.
10. Ravel C, Lorenzo 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):1604-7.