

SÍNDROME DE PERSISTENCIA DE LOS CONDUCTOS MÜLLERIANOS: UNA RARA ENTIDAD QUE DEBE SER CONOCIDA

Persistent Müllerian Duct Syndrome: a rare anomaly that must be known

José Edmundo Lizardo Wildt,¹ Iliana Durón Tábora,² Lesby Espinoza,³
José Ranulfo Lizardo Barahona.⁴

¹Universidad Católica Nuestra Señora de La Paz 6to. Año de Medicina.

²Médico General.

³Endocrinóloga Pediatra del Instituto Hondureño de Seguridad Social.

⁴Cirujano Pediatra del Instituto Hondureño de Seguridad Social.

RESUMEN. Introducción: El síndrome de persistencia de los conductos müllerianos es un raro trastorno de la diferenciación sexual con menos de 300 casos publicados, que se caracteriza por la presencia en la persona afectada de ambos sistemas reproductores masculino y femenino. Un varón con cariotipo XY fenotípicamente masculino en quien el conducto de Müller (útero, trompas, 2/3 superior de la vagina) no sufrió regresión. **Caso clínico:** Masculino de 14 meses de edad ingresado en el Hospital de Especialidades del Seguro Social para laparoscopia diagnóstica por criptorquidia bilateral con testículos no palpables y pene normal. En la laparoscopia se identificó trompas, útero y 2/3 superior de la vagina. Además, se tomó biopsia de ambas gónadas que confirmó presencia de tejido testicular normal para la edad. Con estos datos se programa para orquidopexia bilateral más histerectomía, colpectomía y salpingectomía bilateral. Es controlado en consulta externa de endocrinología y cirugía con evolución normal. **Conclusiones:** El síndrome de persistencia de los conductos müllerianos es muy raro debe sospecharse en masculinos con criptorquidia bilateral con testículos no palpables y pene normal. El abordaje inicial debe ser laparoscopia diagnóstica con toma de biopsia de ambas gónadas y luego en la segunda intervención ya con el reporte de patología proceder a la orquidopexia bilateral más la remoción de los elementos del conducto de Müller.

Palabras clave: Síndrome de persistencia de los conductos müllerianos, desordenes del desarrollo sexual, criptorquidia, laparoscopia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de persistencia de los conductos müllerianos es un raro desorden del desarrollo sexual con menos de 300 casos publicados en la literatura mundial.

Esta rara entidad se caracteriza por presentarse en varones fenotípicamente normales con cariotipo 46 Xy que conservan los derivados de los conductos Mülllerianos.¹⁻⁵ Durante las primeras ocho semanas de gestación, ambos conductos müllerianos y de Wolf están presentes, la diferenciación sexual en varones es mediada por 2 hormonas producidas por el testículo fetal, las células de Leydig produce testosterona, la cual asegura la estabilización de los conductos de Wolf y virilización de los genitales externos. La hormona anti mülleriana (AMH) también conocida como factor inhibidor mülleriano (MIF) o también sustancia inhibidora mülleriana (MIS) es una glicoproteína secretada por las células de Sertoli que causa regresión de los conductos müllerianos principalmente trompas de Falopio, útero y dos tercios superiores de vagina.^{1,2,6-8}

En los humanos el gen para la hormona anti mülleriana se encuentra en el cromosoma 19 p13.3 y el gen que codifica su

receptor en el cromosoma 12q 13.13. Es bien conocido que esta hormona es secretada en cantidades efectivas entre los días 56-62 después de la fertilización y el proceso de regresión de los conductos müllerianos es normalmente completado para el día 77 después de lo cual el tejido mülleriano no es sensitivo de la hormona. De tal manera que la persistencia de los conductos müllerianos puede ser causado por deficiencia en la síntesis de la hormona anti mülleriana, anomalías en el receptor de la hormona o defecto en el tiempo de la liberación de la hormona.^{1,4,5,7}

En este artículo presentamos el primer caso de síndrome de persistencia de los conductos müllerianos reportado en Honduras y se revisa la literatura médica más reciente.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se informa el caso de un paciente masculino de 14 meses de edad con No. de afiliación 0801-2013-1043 ingresado en el Hospital de Especialidades del Instituto Hondureño del Seguro Social el 22 de julio de 2014 para laparoscopia diagnóstica por criptorquidia bilateral con testículos no palpables y pene normal con 6cm de longitud, 4cm de grosor y con meato en posición normal (ver figura 1).

En la laparoscopia se identifican gónadas intrabdominales, útero, 2/3 superiores de vagina y trompas de Falopio por lo que se realiza biopsia de ambas gónadas.

El día 23 de julio de 2014 la patología reporta tejido testicular morfológicamente de acuerdo con la edad del paciente.

Recibido 11/2017 Aceptado para publicación 12/2017,

Dirección para correspondencia: Dr. José Ranulfo Lizardo Barahona, Dirección: Honduras Medical Center.

Correo electrónico: jlizardob@hotmail.com

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de interés en relación a este artículo.



Figura 1. Imagen preoperatoria, pene normal con criptorquidea bilateral.



Figura 2. Laparotomía con hallazgos de testículos intrabdominales y las estructuras müllerianas.



Figura 3. Pinzas de disección identificando ambos testículos y abajo trompas de Falopio.

Con estos datos endocrinología pediátrica indica: cariotipo 46 Xy, LH 0.94 ml u/mL, FSH 1.29 mlu/mL, estradiol 6 pg/mL, testosterona 0.00 ng/ml, cortisol 5.93 ug/ml, TSH 4.54 ulv/mL, T4 total 9.21 ug/dl y test de respuesta al estímulo con testosterona positivo. Aun cuando en nuestro país no se cuenta con reactivo para medir niveles de la hormona anti mülleriana, endocrinología pediátrica concluyó se trata de un síndrome de persistencia de los conductos müllerianos, lo cual se confirmó con los hallazgos de anatomía patológica de su segunda intervención quirúrgica.



Figura 4. Pinzas de disección tomando ambas trompas de Falopio que se continúan con el útero más porción proximal de vagina y ambos testículos intrabdominales abajo.



Figura 5. Se muestra trompa de Falopio, útero y vagina proximal ya resecadas.

Cuando el 28 de octubre de 2014 cuando se realizó una laparotomía verificando los hallazgos de testículos, trompas, útero y 2/3 superiores de vagina (ver figuras 2, 3 y 4). En esta cirugía se realizó orquidopexia bilateral más histerectomía, colectomía y salpingectomía bilateral (ver figura 5). El informe de patología confirmó que las estructuras resecadas eran trompas de Falopio, útero y 2/3 superior de vagina.

En un reinterrogatorio dirigido a los padres nos confiaron que si existía consanguinidad entre ellos y conocían de un caso similar en la familia.

Se ha controlado en consulta externa de endocrinología y cirugía pediátrica por un año con última cita el 2 de octubre de 2017 y su evolución es excelente con ambos testículos en la bolsa escrotal.

DISCUSIÓN

Johannes Peter Müller fisiólogo y anatomista alemán, descubrió por primera vez en 1830 los conductos para mesonéfricos que en las mujeres se desarrollan para formar las trompas de Falopio, útero y los 2/3 superiores de la vagina. En el hombre estos

conductos involucionan excepto (< 1 caso por cada 200,000 nacimientos) en la rara condición que persistan lo cual fue descrito por primera vez por O. Nilson 1939 en la Revista Acta Chirurgica Scandinavica con el título "Hernia Uteri Inguinalis".^{1,3,4,6,7}

El síndrome de persistencia de los conductos müllerianos es un trastorno del desarrollo sexual que se caracteriza por la falta de regresión del útero, las trompas de Falopio y los 2/3 superiores de la vagina en un individuo genéticamente 46 Xy y con fenotipo masculino por el desarrollo normal del tubérculo genital.

Este síndrome ha sido clasificado en tres formas de presentación basado en la localización de los testículos y las estructuras de Müller. La llamada forma masculina que ocurre en el 80% de los casos donde por lo menos un testículo está presente en el saco herniario junto con el útero y la trompa ipsilateral o si no lo están pueden ser traccionados gentilmente trayendo consigo el testículo contralateral.^{1,3,4,7,9}

La segunda es la forma femenina que ocurren en el 20% de los casos, caracterizada por la presencia del testículo en la posición ovárica adherido a las fimbrias con el útero y las trompas en posición normal femenina con criptorquidia bilateral, con testículos no palpables, sin hernia como nuestro caso.

El tercer tipo, ambos testículos están presentes del mismo lado ya sea en el canal inguinal o en el escroto junto con las trompas de Falopio y útero, llamada ectopia testicular transversa de la cual no hay más de 60 casos reportados.^{1,3,4,7,9,10}

En vista que el tipo masculino es la forma más frecuente de presentación los más común es encontrar un varón con genitales externos pene y escroto bien desarrollados con por lo menos un testículo presente en el saco herniario, de tal manera que la mayoría de las veces el diagnóstico es incidental en sala de operaciones donde el cirujano pediatra tiene planeada una hermioplastía o una orquidopexia sin sospecha de un desorden del desarrollo sexual.^{2,4,8,10}

Lo típico es que el cirujano además de identificar el testículo encuentra en el canal inguinal trompas de Falopio, útero y 2/3 superiores de la vagina.

En este momento el manejo inmediato debe ser documentar la anatomía con fotografías y tomar biopsia de ambas gónadas, pero nunca realizar escisión de ninguna de las estructuras hasta no completar un amplio estudio de los desórdenes del desarrollo sexual.^{2,4,9}

La forma femenina se presenta con pene y escroto bien desarrollados, pero hay criptorquidia bilateral con testículos no palpables ni en el canal inguinal.

Con esta presentación fenotípica que es similar a la de nuestro caso índice el cirujano pediatra debe plantear a la familia la necesidad de descartar un trastorno del desarrollo sexual indicándole ya sea laparoscopia, ultrasonido o resonancia magnética.

Nosotros optamos por la laparoscopia ya que todas las publicaciones lo consideran el método de elección por su especificidad de 97% y que además de identificar las estructuras permite biopsiarlas.^{4,7,9-11}

La medición de las hormonas antimüllerianas es particularmente útil en este tipo de presentación femenina con criptor-

quidia bilateral y gónadas no palpables en los cuales niveles positivos obligaran a la exploración quirúrgica. Y por el contrario niveles indetectables hacen innecesaria la exploración. La hormona antimülleriana (HAM) es un indicador muy sensible y específico de la ausencia de testículo, el valor predictivo de una baja concentración de la HAM en ausencia de testículos es de 89% y cuando se encuentran valores normales, el valor predictivo de presencia de testículos es de 98%.

En conclusión niveles positivos de HAM nos indican que los testículos están presentes aunque no se palpen.¹²

Lamentablemente esta medición no fue posible por no contar con el reactivo en nuestro país, procediéndose a la laparoscopia diagnóstica previa autorización de los padres con los hallazgos ya descritos de todas las estructuras de müeller y gónadas que fueron biopsiadas reportándose ambas como tejido testicular morfológicamente de acuerdo a la edad del paciente.

Con estos datos más el cariotipo 46 Xy el test de respuesta al estímulo de la testosterona positivo se procedió a una segunda intervención para la resección de las estructuras de Müller que la patología confirmó como útero, trompas de Falopio y vagina.

Todos los autores están de acuerdo que la asignación de sexo debe ser masculina por lo tanto la orquidopexia debe realizarse al año de edad en un tiempo como lo realizamos nosotros o dos tiempos con la técnica de Stephens-Fowler.^{2,3,5,7,8,10}

Anteriormente hubo algunas controversias sobre el manejo de estos pacientes principalmente por su bajo potencial de fertilidad y el riesgo de malignidad, sin embargo se ha documentado casos de paternidad, por lo que la orquidopexia debe realizarse con sumo cuidado para evitar lesiones del deferente sobre todo durante la resección de los conductos de Müller.

En relación con la malignidad sabemos que aun cuando estas gónadas histológicamente son normales en edades tempranas con el tiempo pueden volverse displásicas y el riesgo de malignidad es de 15-18% similar a los testículos intrabdominal de otras criptorquidias sin relación con desórdenes del desarrollo sexual, por lo que debe vigilarse clínicamente y ultrasonográficamente toda la vida sobre todo durante la tercera década por que se han descrito seminomas, tumor de senos endodérmicos, coriocarcinomas, teratomas y carcinoma embrionario.^{1,3-5,7}

El desarrollo de malignidad, también ha sido descrito en los conductos müllerianos no resecados especialmente adenocarcinoma en la región endocervical y adenosarcoma uterino por esta razón tal como se realizó en el presente caso durante la orquidopexia se debe hacer la resección completa de las estructuras müllerianas.^{3,7,8,13}

La persistencia de los conductos müllerianos puede ocurrir esporádicamente o en forma heredada, el mecanismo de transmisión es probable que sea multifactorial, aun cuando se han reportado presencia de consanguinidad como el presente caso, una herencia autosómica recesiva afecta al 85% de los pacientes y en el 15% restante la causa es desconocida.^{5,13,14}

La importancia del presente reporte es transmitir la información sobre este raro tipo de desorden del desarrollo sexual para evitar asignación de sexo errónea y mutilaciones innecesarias.

REFERENCIAS

- 1.- Nalbantoglu O, Demir K, Korkmaz H, Bü Yü Kina M, Yıldiz M, Tunc S and Ozkan B. A Novel mutation of AMH in three siblings with persistent Müllerian duct syndrome J. *Pediatr Endocrinol metab* 2015; 28:1379-1382.
- 2.- Kearsley I and Hutson JM. Disorders of sex development (DSD): Not only babies with ambiguous genitalia. A practical guide for surgeons. *Pediatr surg Inst* 2017; 33:355-361.
- 3.- Saleem M, Ather U, Mirza B., Iqbal S. Persistent Müllerian duct syndrome. A 24-year experience *J Pediatr Surg* 2016; 51:1721-1724.
- 4.- Nayak VJ, Kamah AS, Krishappa MH, Bylapp SK Persistent Müllerian duct syndrome: A case report and review of the literature. *Int J App Basic Med Res* 2014; 4:125-127.
- 5.- Da AW L, Zain MM, Esteves SC, Humaidan P. Persistent Müllerian duct syndrome: a rare entity with a rare presentation in need of multidisciplinary management. *Int Braz J Urol (Revista en int Net)* 2016 (Consultado 27 sept 2017); 42:1237-1243 Disponible en <https://www.nlm.nih.gov/redmed27532119>
- 6.- Meir DB and Hufson JM the Anatomy of the caudal VAS deferens in patients with agenital anomaly. *Journal of Pediatric Urology* 2005; 1:349-354.
- 7.- Shala by MM Shalaby et al. the management of the Persistent Müllerian duct syndrome *Arab J Urol (Revista en internet)* 2014 (Consultado 28 sept 2017); 12:239-244 Disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090598x14000308>
- 8.- Morinquant P, Brindusa-Gorduzza D., Gay CL, Meyer-Bahlburg H, J Baker L, Baskiv LS et al. Surgery in disorders of sex development (DSD) with a gender issue: If (why), when, and how? *Journal of Pediatric Urology*. 2016; 12:139-149.
- 9.- Malone PS, Hall-Craggs MA, Mouriguand PD., Caldamone AA. The anatomical assessment of disorders of sex development (DSD) *Journal of Pediatric Urology*. 2012; 8:585-591.
- 10.- Kamble RS, Gupta RK and Kesan KK. Laparoscopic management of transverse testicular ectropia with persistente Müllerian Syndrome. *Jminim Access Surg*. 2015; 11:213-215.
- 11.- Chowdhury TK, Kabir M, Chowdhury Hutson J and Banu T the challenges in diagnosis and gender assignment in disorders of sex development presenting to pediatric surgical unit in a developing country: the role of laparoscopy and simple test for Gender Identity *Journal of Pediatric Urology* 2014;10:1255-1260.
- 12.- Madhusmita M., MacLaughlin, Donahoe P. and Lee M. Measurement of Müllerian inhibiting substance facilitates management of Boys with microphealus and cryptorchidism *J clin endocrinol metab*. 2002;87:(8)3598-3602.
- 13.- Agrawal AS, Kataria R, persistent Müllerian Duct Syndrome (PMDS): a rare anomaly the general surgeon must know about. *The Indian Journal of Surgery*. 2015;77(3)217-221 doi 10. 1007/s 12262-013-1029-7 (consultado 28 nov 2017); disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/pmc452226>.
- 14.- Del Castillo V, Uranga R, y Zafra G *Genética Clínica. México DF, El Manual Moderno*; 2012:281-291.

ABSTRACT. Introduction: Müllerian duct persistence syndrome is a rare disorder of sexual differentiation with less than 300 published cases, which is characterized by the presence in the affected person of both male and female reproductive systems. Is a male with a phenotypically male XY karyotype in whom Müller's duct (uterus, tubes, upper 2/3 of the vagina) did not regress. **Clinical case:** A 14-month-old male patient admitted to the Hospital of Specialties of Social Security for a diagnostic laparoscopy because of a bilateral cryptorchidism with non-palpable testicles and normal penis. In the laparoscopy, tubal, uterus and upper 2/3 of the vagina were identified. In addition, a biopsy of both gonads was taken, confirming the presence of normal testicular tissue for age. With these data, he was scheduled for bilateral orchidopexy with hysterectomy, colpectomy, and bilateral salpingectomy. He is controlled in the outpatient clinics of endocrinology and surgery with normal evolution. **Conclusions:** The syndrome of persistence of Müllerian ducts is very rare, it should be suspected in men with bilateral cryptorchidism with non-palpable testicles and normal penis. The initial approach should be diagnostic laparoscopy with biopsy of both gonads and then in the second intervention and with the pathology report, proceed to bilateral orchidopexy plus the removal of the Müller duct elements.

Keywords: Persistence of Müllerian ducts syndrome. Disorder of sexual development. Criptorchidia. Laparoscopy.