



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

SINDROME DE HERLYN- WERNER-WÜNDERLINCH. REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.



TRABAJO FIN DE GRADO

Autor:

Paula Abansés Moreno.

Director:

Julia Blasco Oquendo.

Zaragoza. Junio 2016.

AGRADECIMIENTOS

A **mis padres**, por haber estado conmigo en los mejores y peores momentos, por haberme apoyado y animado en cada momento que las fuerzas flaqueaban, y por tener plena confianza en mis logros profesionales.

A **mi hermano**, porque con su bondad y generosidad me hace sentir privilegiada con su presencia, transmitiendo paz y tranquilidad en los momentos más necesarios.

A **Julia Blasco**, por ayudarme a desarrollar el trabajo desde el principio y poner todas las facilidades disponibles para que saliese delante de la manera más satisfactoria.

A **mis amigas y compañeras**, por aportar luz a lo largo de esta extensa carrera, y por hacer que todas las dificultades que han ido apareciendo se hayan superado gratamente entre risas y buena compañía bajo el lema de “Más se perdió en Cuba y volvieron cantando”

ÍNDICE

1. Resumen.....	2
2. Introducción.....	4
3. Recuerdo embriológico.....	6
4. Caso clínico.....	12
5. Revisión bibliográfica.....	16
a. Definición.....	16
b. Clasificación.....	16
c. Epidemiología.....	21
d. Etiología.....	22
e. Clínica.....	24
f. Complicaciones.....	26
g. Diagnóstico.....	29
h. Tratamiento.....	32
i. Pronostico.....	35
6. Discusión.....	36
7. Conclusiones.....	39
8. Bibliografía.....	40

RESUMEN

Las malformaciones Müllerianas son un grupo de anomalías raras e infradiagnosticadas en la población general, que se originan durante la gestación por un defecto de fusión, recanalización y reabsorción de los conductos paramesonefricos durante el desarrollo genital femenino. Más concretamente el síndrome OHVIRA o de Herlyn- Werner – Wunderlinch asocia útero didelfo, hemivagina obstruida y agenesia de unilateral, sobre todo del hemicuerpo derecho.

Estas patologías se presentan frecuentemente con síntomas inespecíficos a partir de la menarquia y asocian en la mayoría de los casos problemas de infertilidad, así como múltiples complicaciones derivadas de la obstrucción al flujo sanguíneo. Sin embargo, es posible que las pacientes permanezcan asintomáticas retrasando su diagnóstico.

Caso clínico: mujer de 13 años con antecedentes de dismenorrea que acude a urgencias por presentar un flujo vaginal sanguinolento y maloliente, en la que se objetiva ecográficamente una imagen compatible con retención sanguínea a nivel uterino, que es confirmada bajo exploración anestésica.

Suele ser necesaria la realización de pruebas de imagen para obtener la confirmación diagnóstica, utilizando de forma rutinaria la ecografía bidimensional junto con la resonancia magnética, que actualmente constituye el Gold Estándar. Así mismo, estas pruebas ayudan a la planificación del tratamiento quirúrgico, que ha de ser lo más conservador posible, teniendo como objetivo final eliminar las complicaciones derivadas de la obstrucción y mantener la integridad de los cuerpo uterinos para futuras gestaciones.

Palabras clave: Síndrome Herlyn- Werner-Wunderlinch, síndrome OHVIRA, malformaciones Müllerianas, agenesia unilateral, útero didelfo, hemivagina obstruida.

ABSTRACT

Müllerian duct anomalies are a group of uncommon and underdiagnosed entities. They are a result of an abnormal fusion , recanalization and reabsorption of paramesonephric female genital ducts during development. More specifically, OHVIRA syndrome or Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome is a uterine malformation characterized by uterus didelphys, unilateral blind hemivagina and ipsilateral renal agenesis, especially the right side of the body.

These diseases often become symptomatic after menarche, and they associated in most cases infertility problems and multiple complications caused from obstruction to blood flow. However, it may remain asymptomatic patients delaying diagnosis.

Case report: 13 year old woman with a history of dysmenorrhea who comes to the hospital for a vaginal discharge gory, smelly, in which an image sonographically objective compatible with hematocolpos, which is confirmed under anesthetic exploration.

The clinical diagnosis requires imaging studies in which two-dimensional ultrasound and MRI, which is actually the Gold Standard, play an essential role in the diagnosis and treatment plan. The treatment must be as conservative as possible, with the objective to achieve complete improvement of symptoms, avoid major complications and adequate reproductive prognosis for future pregnancies.

Key words: Uterus didelphys, obstructed hemivagina, ipsilateral renal agenesis, Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome, OHVIRA syndrome, Müllerian duct anomalies.

INTRODUCCION.

Las malformaciones del aparato genital femenino incluyen anomalías tanto de genitales externos como internos. Estas son ocasionadas durante la etapa embriológica del individuo.¹

El aparato genital femenino integra distintas estructuras, por lo que las anomalías encontradas pueden ser variables, dividiéndolas en dos grandes grupos, cuya etiología y manifestaciones son distintas entre sí.

Por un lado tenemos las anomalías gonadales y de los genitales externos. Estas dan lugar a ambigüedad sexual en los afectados, produciéndose feminización de los varones, masculinización de las mujeres, o hermafroditismo. Su causa más frecuente es la alteración en la concentración o estructura de las hormonas, o sus receptores.^{5,1}

Por otro lado, podemos observar malformaciones a nivel de útero, vagina y trompas de Falopio. Este conjunto de malformaciones se engloba y denomina malformaciones uterinas o Müllerianas, por ser el origen de la malformación el conducto pasamesonefrico o de Müller. El desarrollo defectuoso de esta estructura durante el periodo embriológico puede afectar los tres niveles, encontrando septos uterinos, vaginales, agenesia de alguna de las trompas... por lo que las manifestaciones clínicas dependerán de la estructura afectada.^{3,1}

Es muy frecuente que estas malformaciones vayan acompañadas de anomalías en otros sistemas, pudiendo servir de signos centinelas para su diagnóstico temprano.²⁷

En este trabajo vamos a centrarnos en las anomalías Müllerianas. Concretamente en el síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlinch, que asocia además de malformaciones uterinas, vaginales y renales.

Desde la antigüedad han sido muchas las teorías del proceso de determinación y diferenciación sexual del feto.

Fue Aristóteles, quien propuso el calor de la pasión en el momento del coito como un factor decisivo. Así mismo, consideraba que las mujeres eran hombres en los que se había detenido el desarrollo antes de tiempo. Teoría que fue aprobada por la Iglesia y Galeno hasta el año 1543, en el que Andreas Vesalius, planteó el proceso de diferenciación sexual femenino como un proceso independiente del masculino.⁴

En el siglo XX, se recuperaron los estudios de Mendel, y de los cromosomas sexuales de McClung, lo que permitió relacionar los cromosomas XX con el sexo femenino, y los cromosomas XY con el sexo masculino, realzando la importancia de los elementos cromosómicos y nucleares sobre los medioambientales.⁴

En años posteriores, el creciente interés tanto en el ámbito médico como poblacional, suscita numerosos estudios que permiten el descubrimiento de aquellas malformaciones, que por ser asintomáticas o de difícil diagnóstico no hubieran sido detectadas.^{4,10}

JUSTIFICACIÓN

La escasa frecuencia de las anomalías Müllerianas en la población, hace que no sean incluidas habitualmente en el diagnóstico diferencial de patologías ginecológicas, pasando en muchas ocasiones desapercibidas. Sin embargo, pueden ser el origen de enfermedades que afectan al sexo femenino durante toda su vida, como también, pueden acompañar a malformaciones situadas en otras localizaciones del organismo.

El amplio espectro de manifestaciones clínicas, las complicaciones y la distinta edad de presentación de estas malformaciones, me hacen considerarlas como un grupo de patologías que han de ser conocidas tanto por estudiantes de medicina como por los médicos de distintas especialidades.

Por estas razones, llevo a cabo la siguiente revisión bibliografía con el objetivo de poner en común la información encontrada en las distintas bases de datos.

RECUERDO EMBRIOLOGICO.

En el proceso de diferenciación de los órganos genitales intervienen múltiples factores, como son, los genéticos, hormonales y moleculares. Consiguiendo que el genotipo del individuo corresponda con su fenotipo y con un óptimo desarrollo del organismo.³

Las estructuras precursoras del sistema urinario y genital están estrechamente relacionados en el desarrollo embriológico, ambos proceden del mesodermo intermedio, por lo que, podemos encontrar anomalías simultaneas en ambos aparatos.¹⁰

Este mesodermo intermedio forma una estructura tubular de disposición céfalo-caudal, que se divide en tres porciones: pronefros, mesonefros y metanefros. El pronefros actúa como riñón provisional en la 4 semana de gestación, siendo el mesonefros y el metanefros las estructuras que dan lugar al riñón definitivo.²

Este mesonefros en la cuarta semana de gestación, forma dos estructuras tubulares, los tubos mesofrénicos, que corresponden al conducto y cordón mesofrénicos.

- El cordón mesofrénico da lugar a unos glomérulos renales que serán también transitorios, obliterándose cuando se desarrolle el riñón metanéfrico en la quinta semana de gestación.
- El conducto mesofrénico o conducto de Wolff, permanece durante todo el desarrollo, adquiriendo gran importancia en el desarrollo de los genitales masculinos, pero también es originario del brote ureteral en ambos sexos.

GONADAS.

Las gónadas presentan una bipotencialidad que les permite desarrollarse en ambas direcciones según la presencia de genes localizados en el cromosoma X e Y.⁵

Antiguamente se pensaba que el gen determinante en la diferenciación, era el gen SRY localizado en el cromosoma Y. Actualmente, sabemos que hay interacciones entre el gen SRY del cromosoma Y, y el gen DAX1 del cromosoma X, en periodos tempranos del desarrollo de las crestas gonadales. Resulta imprescindible que el gen SRY se exprese antes de que el gen DAX1 lo impida mediante su propiedad “anti-testicular”, formándose gónadas disgenéticas.^{2,3,5}

Periodo indiferenciado:

Dura aproximadamente hasta los dos meses de gestación, y en él no es posible encontrar diferencias entre un feto masculino y un feto femenino.³

En ambos sexos las crestas gonadales se van a ver invadidas por las células germinales primigenias procedentes del epiblasto. Estas migran por la línea primitiva, el saco vitelino y el mesenterio dorsal del intestino posterior, con el fin de encontrarse en la cresta gonadal en la sexta semana.²

Una vez llegan, estimulan la proliferación del epitelio celómico, que invade el mesénquima en forma de ramificaciones, cordones sexuales primitivos, rodeando las células primígenas.³

Estas células son imprescindibles para el desarrollo correcto de las gónadas, y por tanto, aquellas moléculas implicadas en su desarrollo y mantenimiento. Si estas células no llegan a la cresta gonadal, se obtienen unos ovarios vestigiales o estrías ováricas.²

Periodo diferenciado.

En el **sexo masculino**, se forma el testículo bajo la influencia del gen SRY.³

Los cordones sexuales forman los cordones medulares, que se dividen en la zona hiliar de la glándula y dan lugar a la rete testis. En el interior de los cordones, destacamos dos tipos de células:⁵

- Las células de Sertoli. Encargadas de secretar hormona antimülleriana.¹
- Las células intersticiales de Leydig. Productoras de testosterona a partir de la octava semana de gestación.

En el **sexo femenino**, se forma el ovario.

Los cordones sexuales formados en el periodo indiferenciado, se disocian en grupos de células irregulares en la parte central, dando lugar a la médula ovárica.

El epitelio celómico sigue proliferándose y da lugar a los cordones sexuales secundarios, corticales o de Pflüger. Estos cordones van a ser el origen de las células foliculares y se sitúan en la corteza ovárica.³

En la novena semana de gestación comienza la secreción de estrógenos en el ovario, y las ovogonias entran en mitosis y posteriormente en meiosis, formando los ovocitos primarios. Estos rodeados de las células foliculares, dan lugar a los folículos primarios.^{2,3}

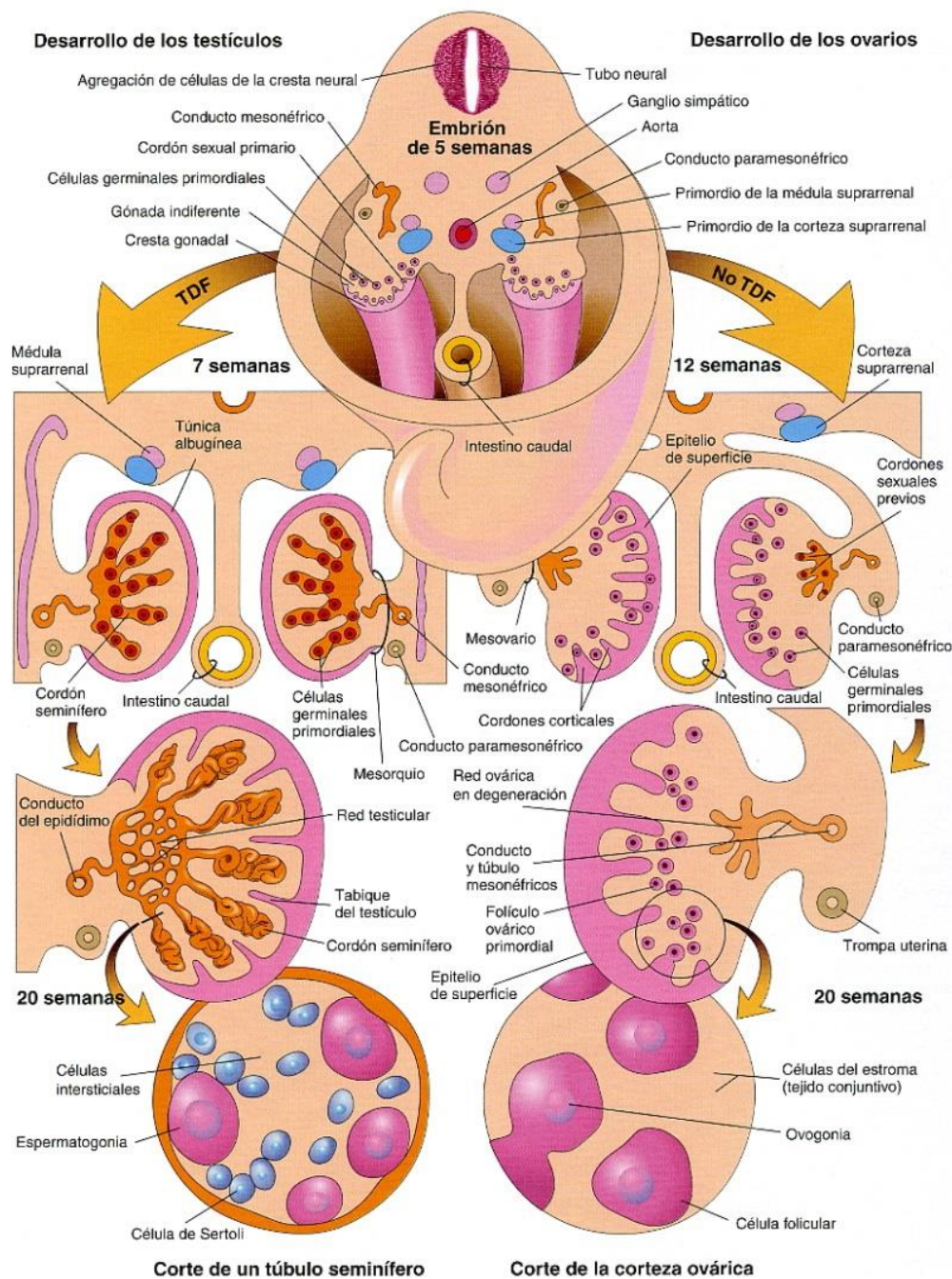


Figura 1: diferenciación embriológica en el sexo masculino y femenino (Keith L. Moore. Embriología Básica. 7ª edición).

CONDUCTOS GENITALES.

Estos conductos son unipotenciales, de manera que, es necesario que haya un conducto distinto que se diferencie según el sexo del individuo. El varón desarrollará el conducto mesonéfrico o de Wolff, y la mujer el conducto paramesonéfrico o de Müller.⁵

Periodo indiferenciado.

En esta etapa, ambos sexos tienen presentes los dos conductos.

El conducto de Wolff se forma en la cuarta semana de gestación, consiste en una estructura tubular longitudinal que se organizan en el mesonefros.

El conducto paramesonéfrico o de Müller, proviene de la proliferación del epitelio celómico situado en la cara antero-lateral de la cresta gónada. Este sufre una invaginación y queda incluido en el mesodermo.⁵

La hormona antimülleriana o sustancia inhibidora de Müller (AMH) es imprescindible, ya que orienta la diferenciación sexual, induciendo la apoptosis y regresión del conducto de Müller en varones y desarrollándose en mujeres.

Los conductos de Müller se hacen refractarios a la acción de esta hormona en la décima semana, de manera que resulta imprescindible que actué a tiempo, ya que de no ser así, encontraríamos persistencia de las estructuras Müllerianas en varones.⁵

Periodo diferenciado.

En el sexo **masculino**, como respuesta a la secreción de testosterona, el conducto de Wolff comienza su virilización, resultando de este: conducto deferente, epidídimo y vesículas seminales.⁵

En el sexo **femenino**, la falta de AMH y andrógenos permite que el conducto paramesonéfrico y el seno urogenital se feminicen, originando todas las estructuras internas excepto los ovarios. En este caso el conducto de Wolff involuciona, encontrando restos vestigiales en el ligamento ancho.³

A partir del conducto de Müller se originan tres estructuras, que son imprescindibles en el aparato genital femenino:

- Trompa de Falopio: Procede de los dos tercios más superiores del conducto de Müller. Y se divide en tres porciones:
 - Porción craneal. Queda abierta a la cavidad abdominal, a través de las fimbrias, dando lugar a la zona infundibular de la trompa.
 - Porción horizontal. Formada al cruzar el polo caudal en sentido ventral al conducto mesonéfrico.
 - La zona más caudal del conducto se fusiona medialmente con el contralateral.¹

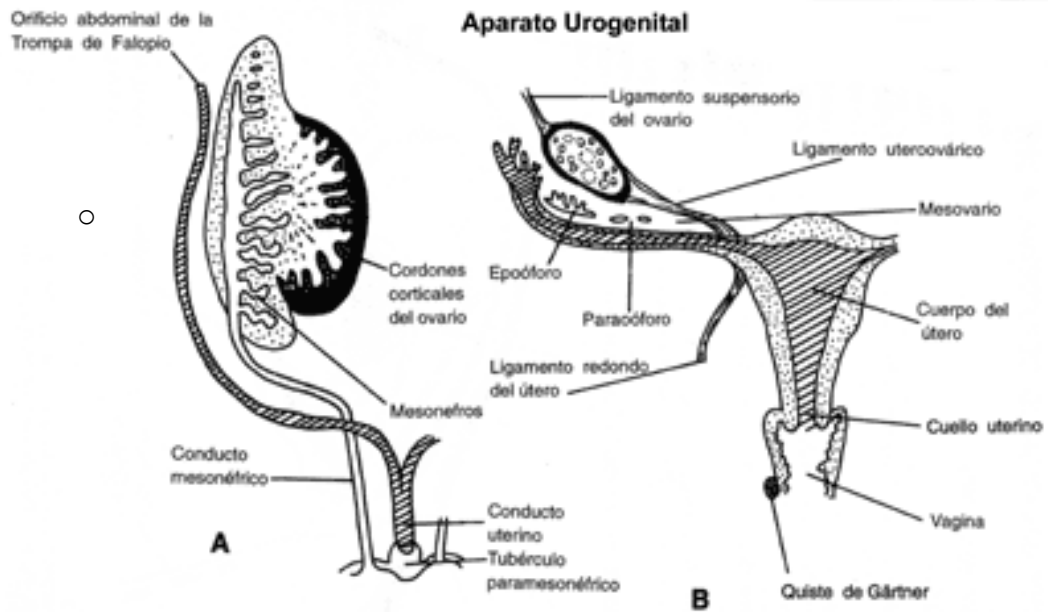
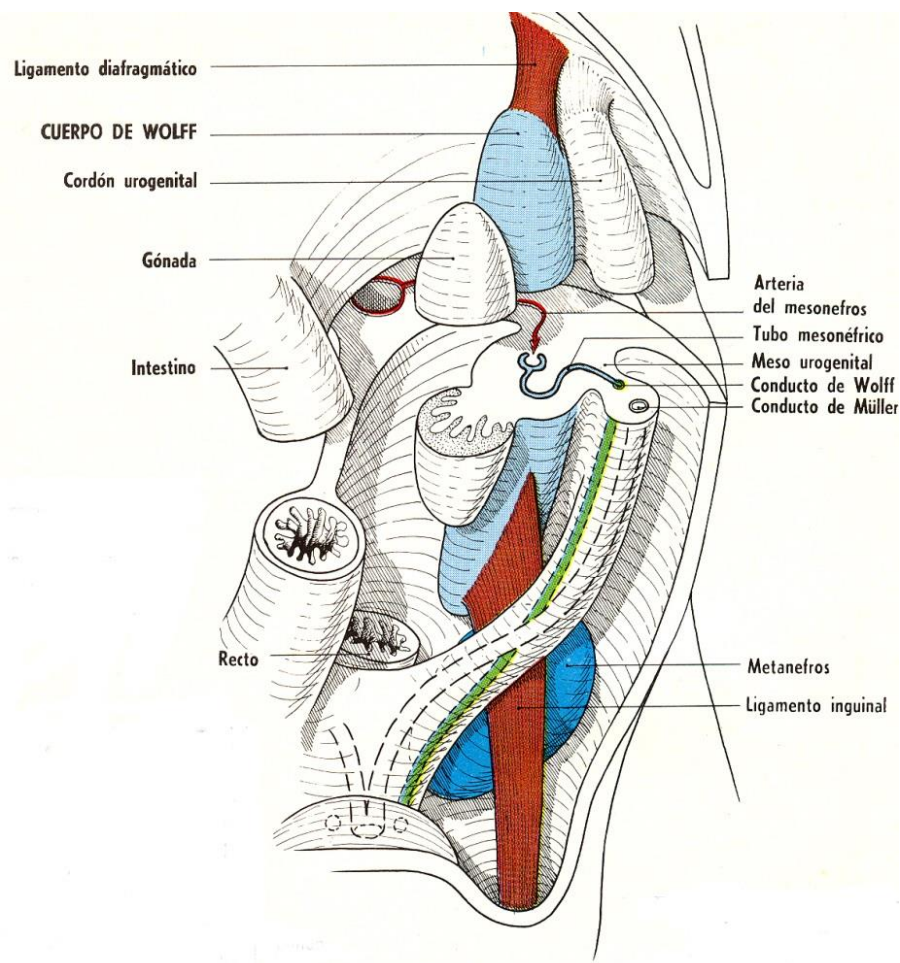


Figura 2: Fusión y estructuras resultantes de los conductos paramesonefricos.



Fotografía 3: Visión en 3D del desarrollo gonadal, los conductos mesonefricos y paramesonefricos y la formación de las nefronas. (Solère, M. Embriología Cuadernos clínicos. 1ª edición)

- Útero:

El conducto de Müller se fusiona en su porción más caudal con el contralateral, dando lugar a una estructura que posteriormente se elongará y se recanalizará en su interior.^{1, 2, 3, 5}

De esta fusión obtendremos el primordio útero-vaginal, que consta del útero en su totalidad y los dos tercios superiores de la vaginal.

La estructura que rodea el útero es el ligamento ancho. Se origina por la migración del conducto paramesonéfrico del lateral a la línea media, y divide la cavidad pélvica en la bolsa útero-vesical y en el saco de Douglas.^{1, 3}

- Vagina:

Al entrar en contacto el primordio uterovaginal con el seno urogenital, se forman dos evaginaciones sólidas, que dan lugar a los bulbos senovaginales y estas a su vez a la placa vaginal.

Esta placa vaginal se recanaliza, quedando permeable todo el tracto útero-genital.³

Por tanto la vagina va a tener dos orígenes: los dos tercios superiores de la fusión de los conductos paramesonéfricos y el tercio inferior de la prolongación del seno urogenital.^{1,}

GENITALES EXTERNOS.

Periodo indiferenciado.

En la 3 semana de gestación, las células primitivas inducen a ambos lados de la membrana cloacal la formación de unos pliegues, los pliegues cloacales, que en su parte craneal forman el tubérculo genital. A ambos lados de esta membrana se forman unos engrosamientos, los labioescrotales y los urogenitales.³

Periodo diferenciado

En el sexo **femenino**, a partir de la novena semana:

- El tubérculo genital dará lugar al clítoris.
- Los pliegues labioescrotales y urogenitales que no se fusionan, crecen y dan lugar a los labios mayores y menores respectivamente.
- En el centro quedará el vestíbulo vaginal cubierto en gran medida por el himen.

Los estrógenos no son fundamentales en la morfogénesis de los genitales externos femeninos. Al contrario ocurre en el sexo masculino, donde la dihidrotestosterona es indispensable para la maduración de los genitales externos, produciendo su ausencia una feminización del varón.^{2, 3}

CASO CLINICO

Motivo de consulta:

Paciente de 13 años de edad que acude por primera vez al servicio de urgencias del hospital, por presentar desde hace 3 días un flujo vaginal sanguinolento, escaso y maloliente. No había sido atendida anteriormente en ningún servicio de Ginecología.

Anamnesis:

Con antecedentes de menarquia a los 11 años y ciclos menstruales regulares, 5-6/29. La paciente presentaba episodios de spotting frecuentes y dismenorrea. No se le pautaron anticonceptivos previamente.

Como único antecedentes personal de interés diversas infecciones urinarias, no presenta antecedentes quirúrgicos ni familiares importantes. No toma medicamentos y se desconocen alergias por el momento. Tampoco ha mantenido relaciones sexuales de riesgo.

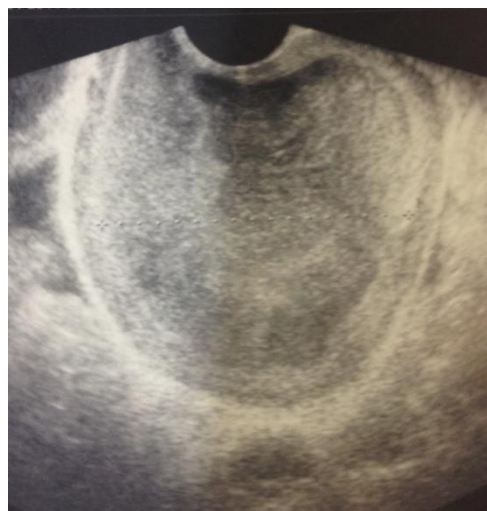
Exploración física:

A la exploración se observa himen integro, complaciente.

Se realiza tacto vaginal unidigital evidenciándose salida de flujo “achocolatado” y maloliente en cantidad escasa. Presenta abombamiento en la cara anterior de la vagina y la palpación resulta dolorosa.

En la ecografía transvaginal se objetiva en útero una imagen de 65 mm, sugestiva de hematometra. No se consigue visualizar ni el cuello uterino ni otras estructuras.

Se decide ingreso hospitalario para drenaje quirúrgico de la colección purulenta y hacer diagnóstico diferencial entre hematometra y hematócolpos.

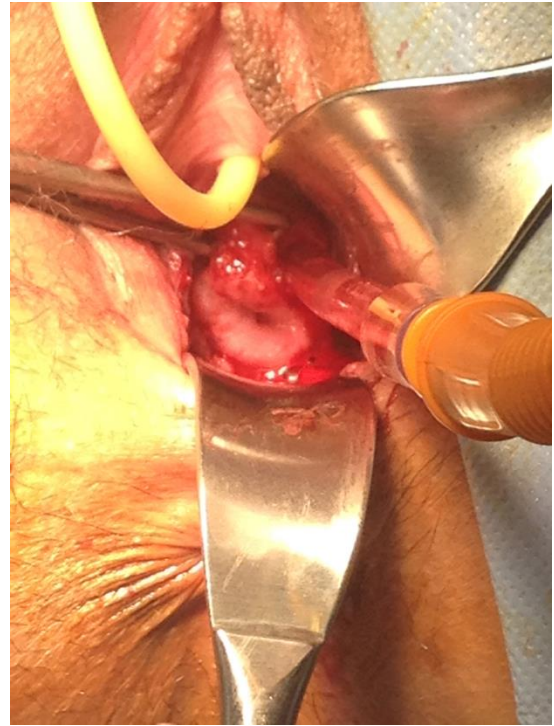
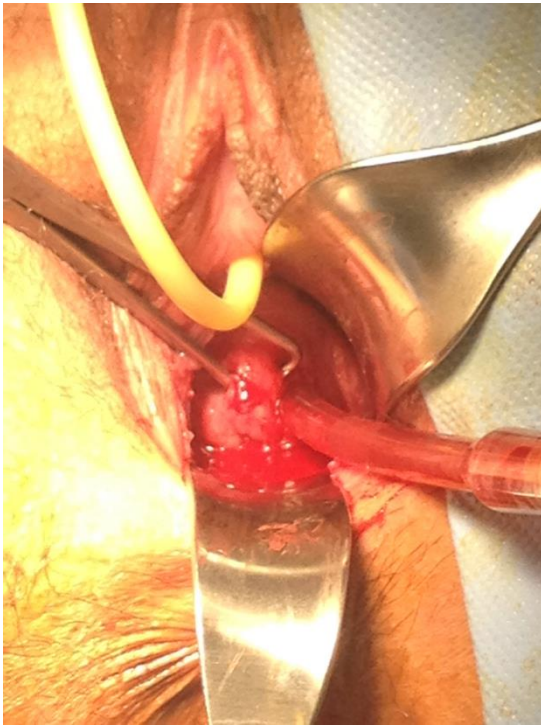


Ecografía donde se observa hematometra

Exploración bajo anestesia:

Se visualiza vagina muy profunda con abombamiento de la cara anterior. No se consigue ver el cérvix uterino.

Al traccionar con pinza de Pozzi se produce drenaje espontáneo de material purulento a vagina y tras vaciar contenido se realiza histerometría (7 cm).



Drenaje de la colección sanguínea en la exploración bajo anestesia

Al drenar una de las cavidades se visualiza otro orificio de drenaje izquierdo, que es comprobado con el histerómetro su comunicación con cavidad uterina izquierda (9 cm).

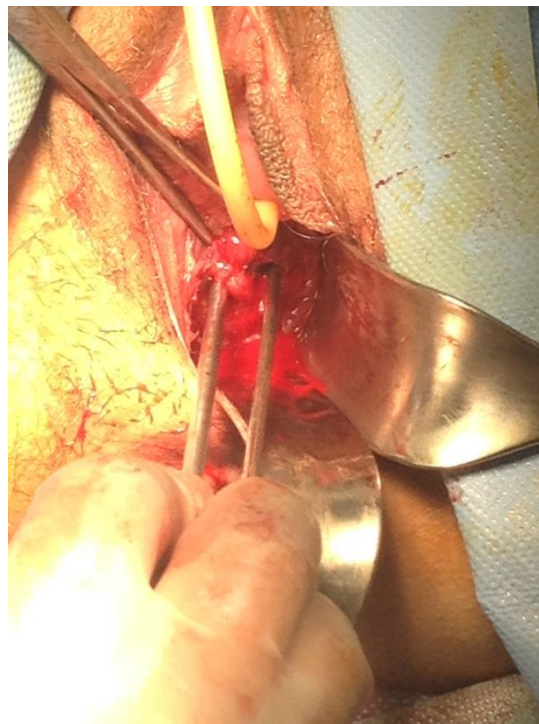
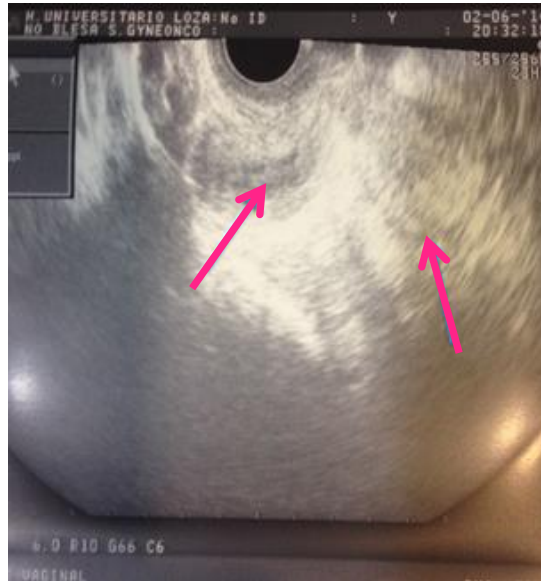


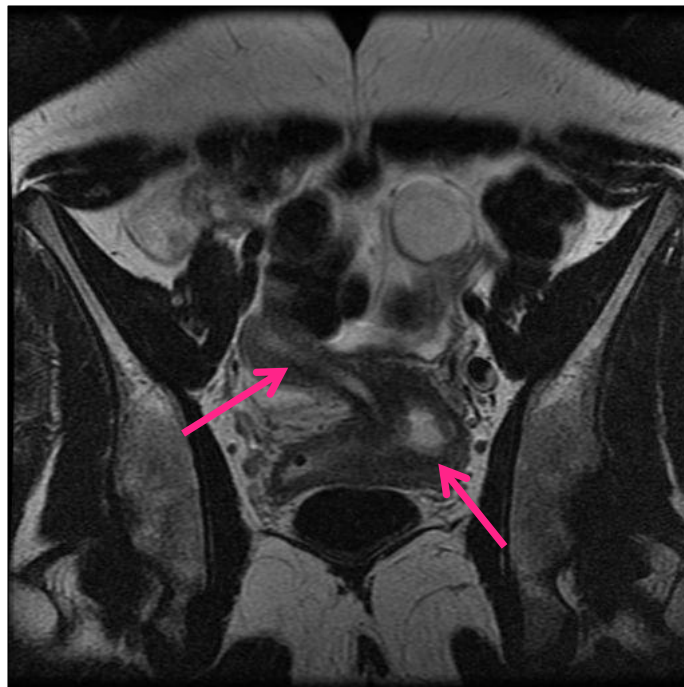
Imagen que muestra los dos cuellos uterinos con un histerómetro introducido en cada una de las cavidades uterinas.

Tras comprobar que se ha drenado correctamente la cavidad izquierda se realiza ecografía, que confirmara la vacuidad de la cavidad y la presencia de dos cuerpos uterinos con un cérvix cada uno de ellos llegando al diagnóstico de útero doble bicolis.



Ecografía bidimensional con dos cuerpos uterinos señalados por cada una de las flechas

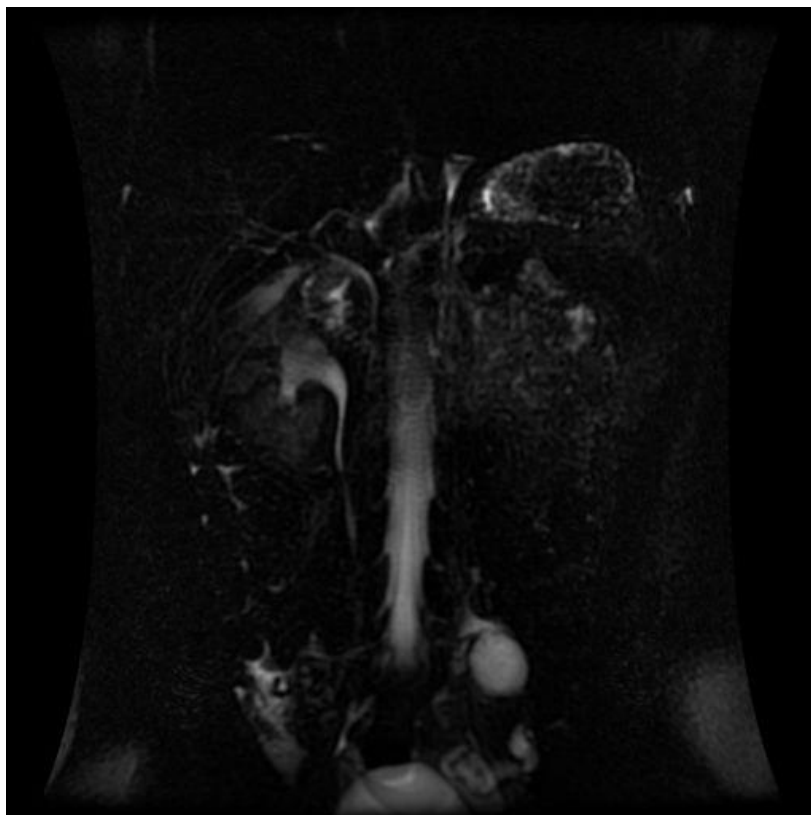
Dada la sospecha de asociación con malformación urinaria, agenesia renal ipsilateral, al alta, se solicita RMN ambulatoria. Está confirma el diagnóstico de malformación uterina: útero doble con dos cuerpos y dos cérvix, y agenesia renal unilateral.



Corte trasverso de RM que muestra dos cavidades uterinas con cada uno de sus cuellos uterinos drenando a la misma cavidad vaginal.



Corte sagital de RM donde se observa un cuello uterino encima de otro.



Corte coronal de RM donde observamos el contraste en las vías urinarias y la falta de esta imagen en el hemicuerpo contrario, demostrando la agenesia renal unilateral.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

DEFINICION.

Las malformaciones Müllerianas como ya hemos dicho se producen por defectos en el desarrollo del conducto paramesonefrico o de Müller. Este defecto se encuentra habitualmente en las porciones más distales, englobando la zona que da al útero, a la parte distal de las trompas de Falopio y los dos tercios superiores de la vaginal.¹

La malformación se encuentra originada en la mayoría de la ocasiones, por problemas en la fusión de ambos conductos paramesonefricos entre sí o por defectos totales o parciales en la canalización y reabsorción del tabique originado tras dicha fusión.¹

En nuestro caso, la paciente presenta una malformación uterina asociada a agenesia de uno de los riñones, a este tipo de malformación se suele sumar tabique vaginal longitudinal, pero no siempre, siendo diagnosticada de Síndrome de Herlyn- Werner-Wunderlinch. También conocido como síndrome OHVIRA, por sus siglas en inglés.

Fue Purslow en 1922, quien publicó por primera vez un caso con útero didelfo y hemivagina ciega. Ese mismo año, Miller presento otro caso añadiendo la agenesia renal a las dos anomalías anteriores.¹³

Sin embargo, esta denominación procede de la fusión de dos síndromes distintos, ya que en 1971, se asignó a la unión de agenesia renal y hemivagina ciega el nombre de Herlyn- Werner. Por otro lado, en 1976, Wunderlinch asoció la agenesia renal, con el útero didelfo, hematocervix y vagina simple. Actualmente la presentación de cualquiera de los síndromes se conoce con el nombre completo, síndrome de Herlyn- Weber-Wunderlinch.¹³

CLASIFICACION DE MALFORMACIONES MULLERIANAS

Tanto en la literatura como en la práctica clínica podemos observar diversos sistemas de clasificación de las anomalías Müllerianas.

Estos sistemas se llevan a cabo mediante la elección de unas características básicas, distintas en cada uno de estos sistemas de clasificación, que son compartidos por las pacientes afectadas.⁶

Fue en el año 1979, cuando Buttram y Gibbons realizan la primera clasificación. Gracias a este primer sistema, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva publicó la clasificación más usada y aceptada mundialmente, basada en la anatomía uterina. Esto es debido, a que este tipo de enfermedades tienen como elemento básico para la agrupación, una alteración de esta estructura.⁶

Sin embargo, se observaron problemas en la clasificación de las anomalías más complejas, por lo que aparecieron otras clasificaciones más exhaustas, como la de Ancien en 2004, basada en el origen embriológico de las estructuras genitourinarias o el Sistema de Oppelt, centrada en la anatomía de cada órgano del sistema reproductor femenino por separado.⁶

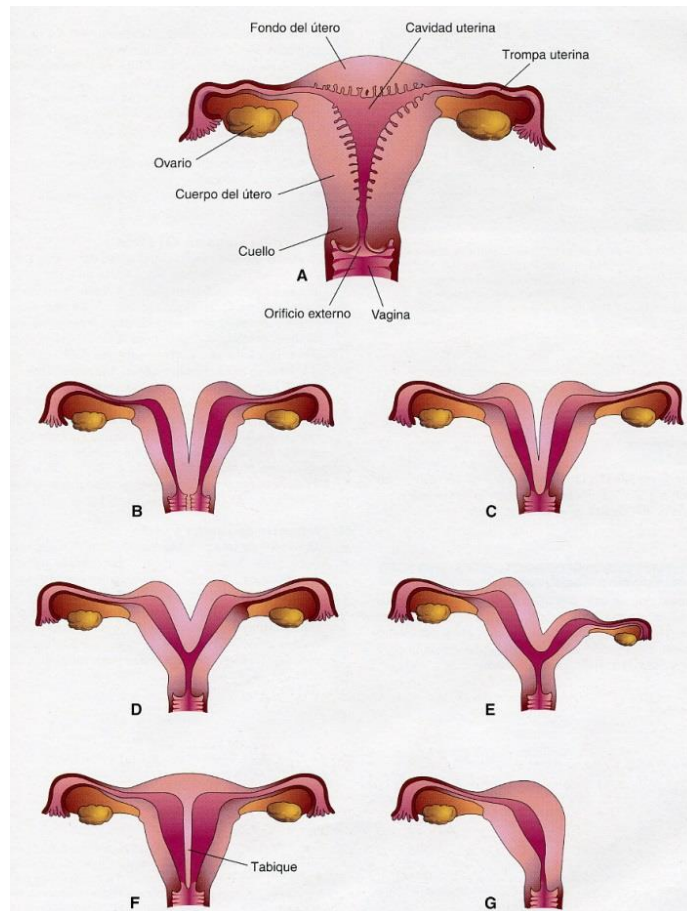


Figura 4: clasificación de las anomalías Müllerianas propuesta por la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.

-
- I. Disgenesia**
 - A. Utero-vaginal
 - II. Alt. de fusión vertical**
 - A. Himen
 - B. Vaginales
 - C. Cervical
 - III. Alt. de fusión lateral**
 - A. Obstruidas - asimétricas
 - 1. Unicornes
 - 2. Didelfos
 - B. NO obstruidas - simétricas
 - 1. Unicornes
 - 2. Didelfo
 - 3. Bicorne
 - 4. Septado
 - 5. Arcuato
 - 6. Útero en T
-

Figura 5: Clasificación simplificada de las anomalías Müllerianas.

Disgenesia útero-vaginal

Se produce por la ausencia total o parcial de los conductos de Müller. Su ausencia origina un déficit de útero y tercio superior de la vagina, quedando únicamente la vagina procedente del seno urogenital.

La mayoría de estas pacientes consultan en edad puberal por amenorrea primaria o hematómetra causado por obstrucción a la salida del ciclo menstrual. En ellas se puede objetivar un buen desarrollo y funcionalidad de ovarios y caracteres sexuales secundarios.⁷

El más característico es el síndrome de Mayer- Rokitansky-Kuster-Hauser.¹

Anomalías de fusión vertical.

Las más frecuentes son:

- **Tabique vaginal transverso:** producido por un fallo en la fusión y cavitación del conducto pasamesonefrico distal con el seno urogenital, de manera que se origina una estructura en forma de tabique que obstruye la luz vaginal.
- **Himen imperforado:** se produce por una malformación del seno urogenital. Esto, al igual que en el caso anterior da lugar a obstrucción vaginal.³

Anomalías de fusión lateral.

Este tipo de anomalías afecta al útero, cérvix y vaginal habitualmente, ya que se trata de anomalías en la fusión y reabsorción de la pared medial del conducto.³

Según el tipo de malformación podemos encontrar distintas manifestaciones clínicas, siendo similares unas a otras, ya que en todos los tipos puede haber obstrucciones en el tracto genital o estar correctamente canalizado. Las resumimos en dos grupos:

- ✓ Asimétricas y obstructivas: en este grupo siempre se produce sintomatología, que es causada por la obstrucción a la salida del ciclo, lo que ocasiona una masa pélvica, hematómetra o hematocolpos, que se manifiesta en forma de dolor pélvico postmenstrual.
- ✓ Simétricas sin obstrucciones: frecuentemente son asintomáticas durante la etapa puberal de la mujer, dando clínica en la etapa obstétrica por problemas de infertilidad o abortos recurrentes.

En este apartado se encuentran la mayoría de malformaciones uterinas, pero sin olvidar que estas pueden llevar asociados cérvix y vaginas dobles por tabiques longitudinales en estas estructuras.

Las malformaciones uterinas son:

- **Útero unicorne:** Se desarrolla completamente uno de los conductos paramesonefricos y el otro no, por lo que una de las trompas va a ser normal y la contralateral no.

Esta trompa rudimentaria puede presentar, cavidad endometrial en el interior, comunicación con la cavidad uterina o ninguno de ellos.

En caso de existir cavidad endometrial existe un riesgo aumentado de embarazos ectópico y de complicaciones gestacionales, de ahí la relevancia en el diagnóstico de esta entidad.⁶

- **Útero septado:** Es el tipo de malformación más frecuente de todas

Se trata de un defecto en la reabsorción central de los conductos paramesonefricos, dando lugar a un tabique longitudinal de longitud variable. En un porcentaje de casos el septo se extiende hasta la vagina.

Este septo no presenta la configuración histológica habitual, ya que el endometrio y la vascularización son muy escasos. Y por el contrario, posee un miometrio más abundante de lo normal. Este conjunto de características y la disminución del tamaño intracavitario, produce una mayor tasa de infertilidad en estas pacientes.⁶

- **Útero Bicorne:** En este caso, el defecto de fusión se produce únicamente en el fundus uterino, formando dos cuernos independientes, que en la porción más distal sí que están fusionados.

Este defecto de fusión también va a tener una longitud variable, pudiendo encontrar en ocasiones algo de comunicación entre los cuernos.

Es el subtipo más relacionado con incompetencia cervical.

- **Útero didelfo:** Presenta un defecto en la fusión lateral de los conductos de Müller, desarrollándose dos cavidades o hemicuerpos uterinos independientes. En este subtipo no hay comunicaciones entre ambos hemicuerpos.

Frecuentemente este tipo de malformaciones son diagnosticadas al asociar duplicidad cervical o vaginal, durante la exploración ginecológica, pero en mucho de los casos puede pasar desapercibida.⁷

- **Útero arcuato:** Se considera una variante de la normalidad, producida por la reabsorción casi completa de los conductos de Müller, que da lugar a una protusión fúndica por exceso de miometrio.

El síndrome de Herlyn- Werner- Wunderlinch se engloba dentro de esta clase(clase III) por corresponder a las anomalías de fusión lateral, tanto a nivel uterino como vaginal.¹⁰

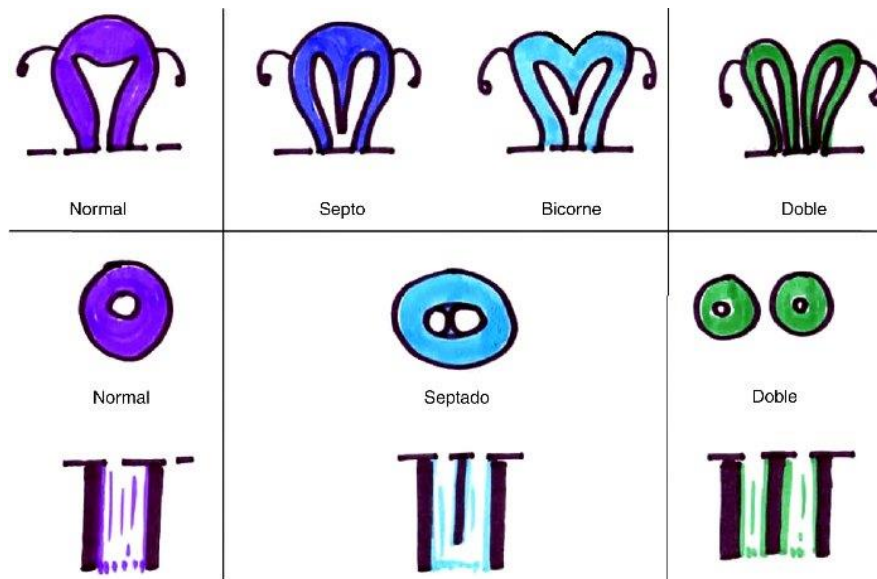


Figura 6: Malformaciones Müllerianas y cuellos uterinos en el útero septo, bicorne y doble.(Modificación de Ancien y Ancien. Hum reprod update. 2011;17: 693-705)

Malformaciones asociadas..

A pesar de poder encontrar múltiples malformaciones asociadas como son el septo vaginal transversal, la agenesia vaginal, himen imperforado... Nos vamos a centrar en el septo vaginal longitudinal y en la agenesia renal, ya que estas dos entidades junto con el útero didelfo dan lugar al síndrome de Herlyn- Werner- Wunderlinch o síndrome OHVIRA

- **Septo vaginal longitudinal:** Es un defecto en el proceso de fusión lateral de los conductos de Müller, presentando un tabique de longitud variable, que se puede extenderse hasta el introito vaginal.

Es frecuente que una de las vaginas se encuentre incomunicada con el exterior, presentándose con hematocolpos tras la menarquia, esta manifestación sería muy sospechosa de esta malformación.

Por el contrario es posible encontrar cuadros clínicos inespecíficos como son dispareunia, o que resten asintomáticas si el septo se limita a la parte superior de la vagina.²

- **Agenesia renal:** Esta anomalía se produce por ausencia de tejido renal en el periodo metanéfrico, con ausencia del uréter correspondiente. Su etiología es multifactorial, interviniendo genes como el WT1.

En este síndrome la agenesia es unilateral, y no compromete la vida del paciente, siempre y cuando el riñón contralateral sea funcional. Gracias a la hiperplasia de este es posible lograr un filtrado glomerular normal.

Son muchas las malformaciones asociadas que podemos encontrar, como por ejemplo, las anomalías anales, esqueléticas... Sin embargo, en el 70% de los casos estas malformaciones solo presentan malformaciones genitales.⁹

EPIDEMIOLOGIA

Tras la revisión realizada de varios estudios actualizados, se ha observado una importante variabilidad en prevalencia de estas anomalías. Esta diversidad se debe al grupo de mujeres estudiadas, siendo mucho mayor en las mujeres que consultaron por complicaciones ginecológicas u obstétricas en comparación con la población general.¹

Se estima que la prevalecía en pacientes con problemas de fertilidad es en torno al 8%, encontrando una concordancia en los resultados de los estudios revisados.⁹ Sin embargo, se observa gran disparidad en los resultados relacionados con la prevalencia en la población general. En un reciente estudio se obtienen prevalencias medias del 6% (5,5%- 6,7%). Sin embargo en estudios anteriores esta prevalencia disminuye a un 2,6% en 2005 o incluso Byrne y colaboradores que en 2000 presentaron prevalencias del 0,3%.^{6,8,1.}

La mayoría de casos se diagnosticaron en mujeres entre 16-44 años, y en un gran porcentaje de casos estas asociaban problemas de endometriosis, ovario poliquístico así como alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario.⁹

Las malformaciones más frecuentemente encontradas fueron, en primer lugar, el septo uterino, seguido del útero arcuato y el útero bicornes. Menos frecuentes fueron el útero didelfo y el tabique vaginal, siendo estas las anomalías presentes en nuestro caso.^{1,3,9.}

La prevalencia del Síndrome OHVIRA todavía resulta más compleja de estimar puesto que hasta el año 2011, en la bibliografía médica mundial, tan solo se publicaron 200 casos. A esta dificultad se le añade el curso asintomático que presentan muchas de las pacientes, por lo que se sospecha que es un síndrome infradiagnosticado en la población.¹⁵

Sin embargo, en los últimos años y gracias a las nuevas tecnologías, el número de casos publicados ha sido mayor, con lo que podemos aproximar la prevalencia encontrándose entre 1/2000 y 1/28000.¹³

La incidencia depende de las características del grupo a estudio. En la población general la incidencia será de un 0.3-1% y si las pacientes presentan problemas de esterilidad de un 2-3%.¹³

Según la bibliografía actual, el útero didelfo se asocia en un 43-81% a malformaciones renales y en un 25-50% a otras malformaciones genitales. Se presentan más frecuentemente en el hemicuerpo derecho, aunque no existe una explicación para ello.¹⁵

El porcentaje tan alto de asociación entre útero didelfo y malformaciones renales, señala al riñón como posible signo centinela para mejorar el diagnóstico de esta entidad, disminuyendo el número de casos infradiagnosticados.²⁷

ETIOLOGIA

Como ya sabemos, las malformaciones del conducto de Müller son originadas por defectos en la fusión, canalización y reabsorción de dicho conducto. Sin embargo, la etiología en el síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlinch sigue sin conocerse con exactitud.

Se cree que, al igual que en la mayoría de enfermedades del ser humano, la causa viene condicionada por la intervención de múltiples factores, que pueden actuar sinérgicamente o de forma independiente.^{1,3}

Se ha observado un patrón de herencia poligénico, así como la influencia ambiental. Sin embargo la teoría actual considera como causa principal la lesión de una estructurase adyacente, el conducto de Wolff. Es cierto que, en muchas de las ocasiones las malformaciones se producen de manera esporádica.¹³

1. Factores genéticos:

Son muchos los genes implicados en el proceso de formación renal y genital, por lo que la mutación de cualquiera de ellos podría dar anomalías en ambos sistema. Debido al gran número de genes que intervienen, parece más lógico pensar en una teoría genética como causa de esta malformación.⁵

Hay genes que son imprescindibles para el desarrollo de los esbozos urogenitales y de las gónadas, como son el gen WT1, los genes SF1 y LIM1 respectivamente. Su expresión en etapas tempranas es fundamental para el desarrollo de estas estructuras.²

Por otro lado, los genes implicados en el desarrollo del conducto de Müller, son los genes Lim1, Emx2 y Wnt4. El gen Wnt7 colabora en el mantenimiento de la expresión del gen Hox, encargado de los patrones de desarrollo Müllerianos.^{2,5}

La bibliografía parece destacar el gen bcl2 en este tipo de malformaciones. Su función radica en la degeneración del septo uterovaginal, persistiendo este en mutaciones o ausencia del gen.^{1,14.}

2. Lesión del conducto de Wolff:

La teoría más significativa actualmente, está basada en la lesión de la porción caudal de uno de los conductos de Wolff, en la octava semana de gestación, afectando a los conductos Müllerianos y metanéfricos adyacentes.

El conducto de Wolff es el encargado de inducir la fusión correcta de ambos conductos paramesonefricos, para después recanalizarse.

Además, en el hemicuerpo sin presencia de conducto de Wolff, el conducto de Müller se ubica lateralmente a su posición habitual, de manera que, no puede fusionarse correctamente con el conducto contralateral, de lo que se origina un útero didelfo.¹⁵

Este útero no es capaz de ponerse en contacto con el seno urogenital en su parte central para la formación de toda la cavidad vaginal. Por lo que, el conducto de Müller sano formara su cavidad vaginal, mientras que el componente mal posicionado forma un saco ciego.¹⁵

Por otro lado, la hipótesis etiológica de la agenesia renal se basa en que, el conducto de Wolff en su porción más cercana al seno urogenital, forma una evaginación que da lugar al brote ureteral y al sistema colector. Posteriormente, esta nueva estructura asciende hasta el mesodermo metanéfrico induciendo la proliferación del tejido renal definitivo.

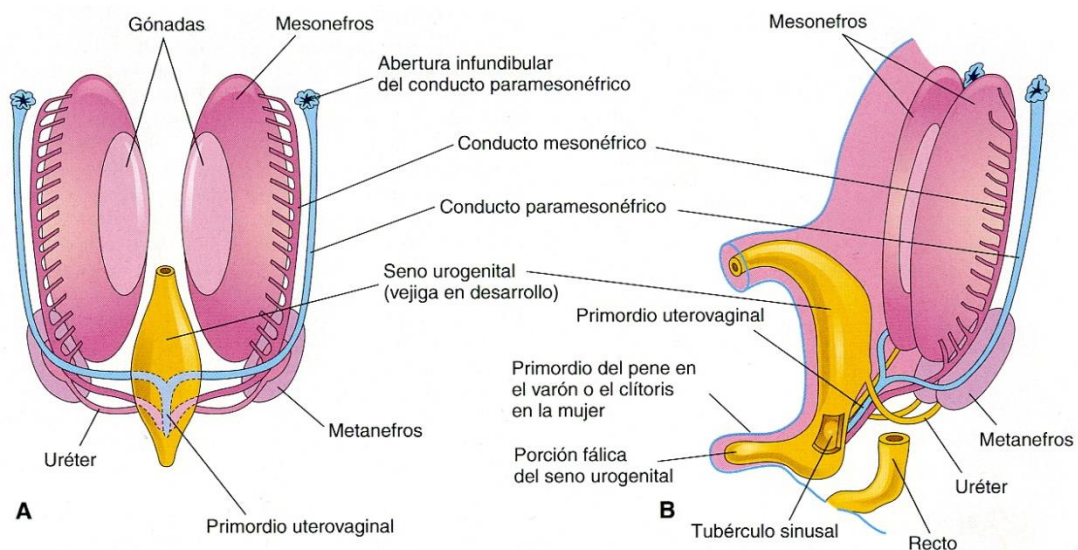


Figura 7: inducción del brote ureteral a partir de una ramificación del conducto de Wolff. (Keith L. Moore. Embriología Básica. 7ª edición).

Por todo ello al lesionarse este conducto, encontramos malformaciones a nivel renal, uterino y vaginal.

Aunque lo más frecuente es que se asocie a agenesia renal, también se han reportado casos con otras malformaciones, como duplicidad renal o riñón multiquístico.

3. Factores ambientales:

Dentro de este subgrupo existen múltiples factores que pueden causar interrupciones en el desarrollo de los conductos paramesonefricos, como por ejemplo, la exposición fetal intrauterina a radiaciones ionizantes, infecciones o tóxicos.

Sin embargo, el agente más vinculado con este tipo de anomalías es el dietilestilbestrol (DES). Esta molécula es un estrógeno sintético que se administraba a las mujeres con abortos de repetición. Aunque es posible que existan otros xeno-estrogenos menos conocidos responsables de estas malformaciones.³

Estos fármacos modifican la expresión de los genes Hox. Concretamente se relacionan con el gen Hox 10, que origina defectos de fusión entre ambos conductos paramesonéfricos, como ocurren en el caso del útero didelfo.

CLINICA

La clínica que podemos encontrar en estas pacientes depende de la anatomía y funcionalidad del útero. El espectro de manifestaciones es muy amplio, desde pacientes asintomáticas hasta pacientes con sintomatología aguda.¹

Como ya hemos explicado frecuentemente se asocia a obstrucción de una de las vaginas, de manera que, la presencia de esta y la funcionalidad del endometrio van a ser decisivas en el cuadro clínico manifestado.¹⁵

Por un lado, si el endometrio es afuncional la paciente presenta únicamente clínica de amenorrea primaria, detectada en edad pediátrica. Si el endometrio es funcional, tenemos en cuenta si la cavidad es o no permeable.

Si son permeables ambas hemivaginas, la paciente permanece asintomática, lo que resulta mucho más difícil de detectar. Pero si encontramos alguna obstrucción, obtenemos tres variantes:³

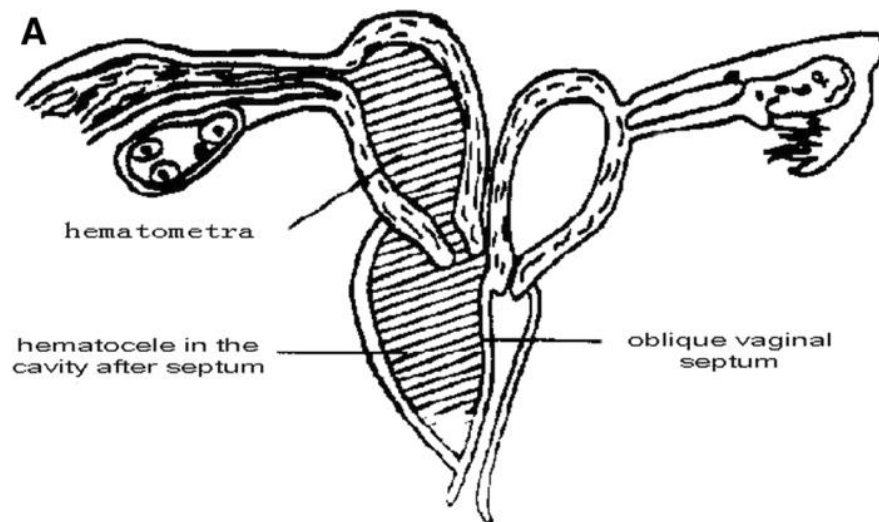


Figura 8: útero didelfo con obstrucción total de la vagina. (Wang, J. Clinical characteristics and treatment of Herlyn–Werner–Wunderlich síndrome)

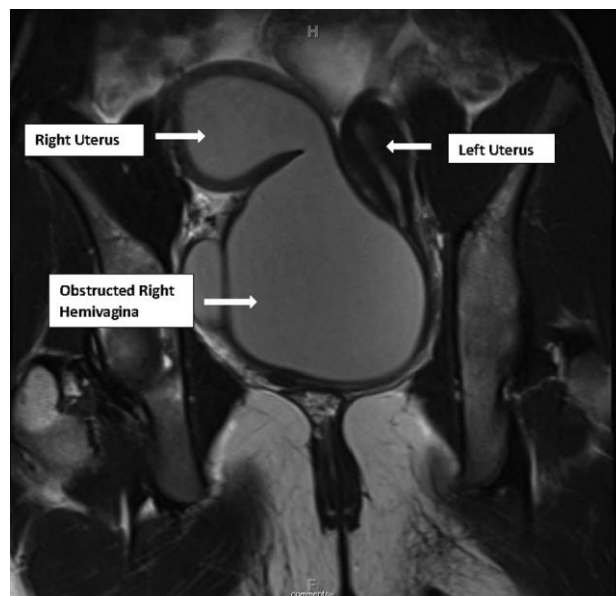


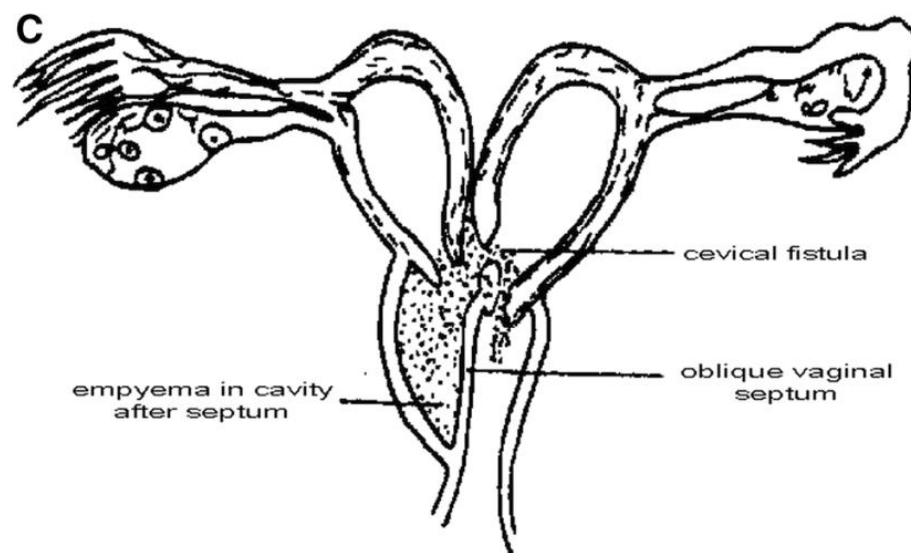
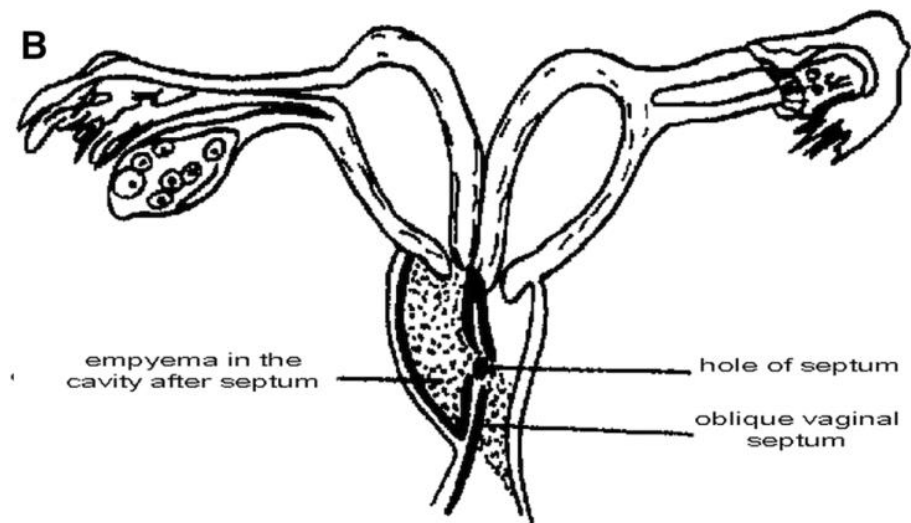
Figura 9: retención sanguínea en hemivagina derecha (Jessica, H. Hydronephrosis)

A. Si la vagina se encuentra **completamente obstruida**.

Tras la menarquia, la sangre queda retenida en el útero o la vagina, estos presentan gran capacidad de distensión, de manera que, hasta un tiempo después del primer ciclo menstrual no habrá síntomas.¹⁵

Los síntomas principales son cambios en el ritmo menstrual y dismenorrea.

Como consecuencia del acumulo de sangre, se origina una masa pélvica, que puede corresponder con hematocolpos, hematómetra, hematosalpinx o incluso una masa en el saco de Douglas. Todo ello se manifestara como dolor pélvico recurrente o crónico.¹³



Figuras 10 y 11. Imagen de obstrucción parcial a nivel vaginal y cuello uterino respectivamente con retención sanguínea y salida de contenido por hemisistema contralateral (Wang, J. Clinical characteristics and treatment of Herlyn–Werner– Wunderlich síndrome)

B y C. Si hay obstrucción parcial o perforaciones en el septo.

En ambos casos vamos a encontrar comunicaciones entre ambas estructuras. En el primer caso, por una comunicación en el septo vaginal que permite el paso de contenido al hemicuerpo contralateral. En el segundo, encontramos la disrupción del tabique a nivel cervical.

Cuando esto ocurre la forma de presentación es un flujo marronaceo, mucopurulento fétido o spotting intermenstrual.^{10,15}

Además de estas manifestaciones, es común a todas ellas la presencia de problemas de fertilidad, como abortos de repetición, problemas gestacionales.... Es cierto que a pesar de la complejidad de este síndrome, las tasas de gestaciones a término son mucho mayores de lo que cabría esperar.²⁰

Otro cuadro clínico posible es la dispareunia o genitorragia postcoital sobre todo en casos de tabique vaginal extenso.

Tras haber repasado todos los posibles factores que dan lugar a manifestaciones clínicas, tanto en la etapa puberal como en la obstétrica, es posible que si se dan las condiciones perfectas, la paciente permanezca asintomática durante toda su vida.

Es fundamental recordar la clínica del sistema urinario. Habitualmente se dan cuadros de infección urinaria no complicada con síndrome miccional, pero es posible un debut más grave con una pielonefritis o en situaciones de estrés fallo renal agudo.¹⁵

COMPLICACIONES.

Sin un tratamiento adecuado la historia natural de la enfermedad deriva en complicaciones. Muchos de los casos son diagnosticados gracias a la presencia de estas, que pueden aparecer a corto o a largo plazo.¹³

Tras haber explicado los cuadros clínicos más característicos de este síndrome, podemos deducir que la mayoría de las complicaciones son debidas a la obstrucción útero-vaginal.

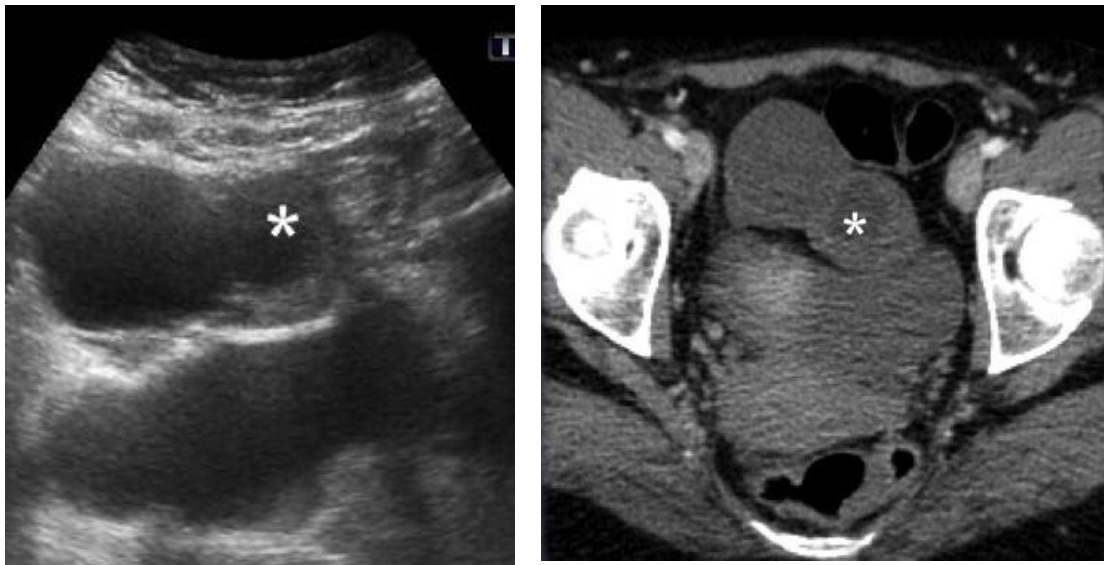
La más característica es la retención hemática en forma de hematómetra, hematocolpos o hematosalpix, producida a nivel uterino, vaginal o en las trompas respectivamente. Esta retención sanguínea trae consigo otras consecuencias como:

- **Infecciones:**

Es posible que en algunas ocasiones el septo tenga una pequeña perforación permitiendo la ascensión de microorganismos y la sobreinfección de estos acúmulos de sangre, lo que recibe el nombre de piocolpos, piosalpix... Si no se detecta y perdura en el tiempo, puede tabicarse dando lugar a abscesos.¹⁵

La clínica es la típica de una infección. Su tratamiento con antibióticos es imprescindible para evitar resultados más graves como la enfermedad inflamatoria pélvica.

La enfermedad inflamatoria pélvica es un cuadro de presentación aguda o subaguda, que cursa con infección simultánea de varias estructuras del aparato reproductor. Aunque la mayoría de las pacientes se recuperan satisfactoriamente con tratamiento antibiótico, la demora o elección incorrecta de este, puede ocasionar la aparición de secuelas importantes, como son dolor pélvico crónico y adherencias que dificultan la gestación.²³



Figuras 12 y 13. La primera muestra absceso tuvo-ovario en la ecografía y la segunda en un corte transverso de Resonancia Magnética.

- **Endometriosis o adenosis:**

Se produce por la implantación en ovario y peritoneo, de células endometriales contenidas en el flujo menstrual. En el caso de adenosis el implante es en el miometrio.

Estos depósitos son causados por un flujo retrogrado de la sangre retenida, de manera que, es más frecuente encontrarlos ipsilaterales a la lesión. Es cierto que se ha diagnosticado endometriosis en pacientes sin presencia de este síndrome, por lo que no resulta un factor indispensable.²⁴

La endometriosis se manifiesta en la mayoría de las ocasiones como dolor pélvico cíclico y problemas de fertilidad. En aquellos casos que los implantes llegan a peritoneo, se puede presentar como una peritonitis. Esto puede ser confundido con un cuadro de apendicitis aguda, lo que aumenta el riesgo de diagnósticos y tratamientos erróneos y agresivos.¹⁵

- **Efecto masa:**

Cuando la masa pélvica organizada adquiere un gran volumen, puede comprimir estructuras adyacentes.

La afectación del aparato urinario a nivel ureteral es lo más frecuente. Cuando este se comprime se produce retención urinaria con hidroureter y en los casos más avanzados hidronefrosis.²²

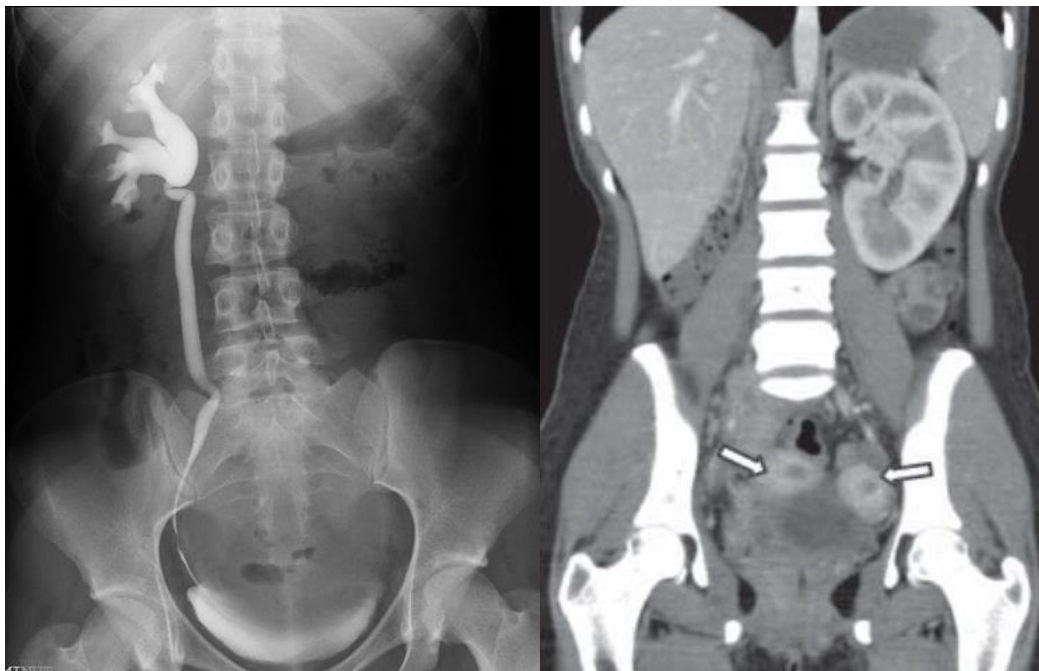


Figura 14: Radiografía postero-anterior que muestra la dilatación de las vías urinarias por una obstrucción a nivel pelviano.(SERAM 2014 / S-0915; Sd de Herlin Werner Wunderlinch)

Figura 15: Resonancia magnética con agenesia renal derecha y riñón izquierdo con hidronefrosis. A nivel pélvico las flechas indican la existencia de dos estructuras uterinas.(Motta Ramírez, G.A, Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich.)

- **Sistema urinario:**

La mayoría de manifestaciones del sistema urinario, son causadas por la retención urinaria. En estas condiciones la orina tiene gran facilidad para infectarse, pudiendo ascender hasta el riñón y originando una pielonefritis.

No podemos olvidar que estas pacientes son monorrenas, por lo que esta complicación pondría considerarse de gran severidad si no se resuelve a tiempo. Teniendo en cuenta que la edad de debut en la mayoría de las pacientes es la etapa puberal, una lesión renal afectaría gravemente su calidad de vida.¹⁵

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de esta entidad no siempre resulta sencillo debido a la variabilidad e inespecificidad de las manifestaciones clínicas, detectándose de manera tardía o incidental en la mayoría de las ocasiones. Sin embargo, la escasa incidencia de este síndrome hace que no se incluya en el diagnóstico diferencial rutinario.¹⁵

- **Historia clínica:**

Las pacientes frecuentemente presentan ciclos menstruales irregulares con dismenorrea recurrente. Suelen tener antecedentes personales de múltiples infecciones urinarias, incluso consultas médicas por problemas esqueléticos. En el caso de microperforaciones en el tabique, asocian spotting en intermenstrual.

- **Exploración física:**

El tacto vaginal y el especuloscopia pocas veces ponen de manifiesto este tipo de anomalías, únicamente los casos de septo vaginal longitudinal o cervix uterinos bien diferenciados pueden detectarse con estos métodos.³

La ecografía bidimensional es la técnica rutinaria utilizada en las consultas de ginecología por la alta sensibilidad (93%) y especificidad (100%) que presenta, junto con su bajo coste económico y mínima invasividad.

Este método no permite visualizar la anatomía con exactitud, pero sí detectar anomalías muy evidentes. Así mismo, es posible diagnosticar colecciones de sangre, que se presentan con ecos de bajo nivel, y son una de las manifestaciones más frecuentes y características de este síndrome.¹⁵

En los casos que una hemivagina o uno de los cervix es hipoplásico, resulta sencillo que pase desapercibido

Sin embargo, hay que recordar que la edad de presentación típica es la etapa postmenarquica. Por lo que frecuentemente, las pacientes son sexualmente inactivas con himen intacto, teniendo que recurrir a otras técnicas como la ecografía abdominal.



Figura 16: ecografía bidimensional, las flechas señalan los dos cuerpos uterinos. (nuke.mmbrambilla.it)

La desventaja más importante de la ecografía bidimensional, es que su interpretación es subjetiva según el profesional que la realiza. En el caso de encontrar en el examen físico una doble vagina y doble cérvix, hay tres posibilidades diagnosticas muy similares: útero didelfo, bicornue y septado, por lo que habrá que recurrir a la RM para clarificar el diagnostico evitando subjetividades.²⁸

Frecuentemente es necesario la realización de otras pruebas de imagen para determinar el diagnostico. Además estas, nos permiten decidir la operabilidad de la malformación según sus características anatómicas.

- **Histerosalpingografía.**

Clásicamente era la prueba de elección, ya que con ella visualizamos la cavidad endometrial, el canal cervical y las trompas de Falopio. Sin embargo, no permite observar la parte externa de estas estructuras y su capacidad diagnóstica dependía de la anomalía a estudiar.

Estas limitaciones junto con la aparición de técnicas menos invasivas han acotado su uso al estudio de permeabilidad de las trompas de Falopio.

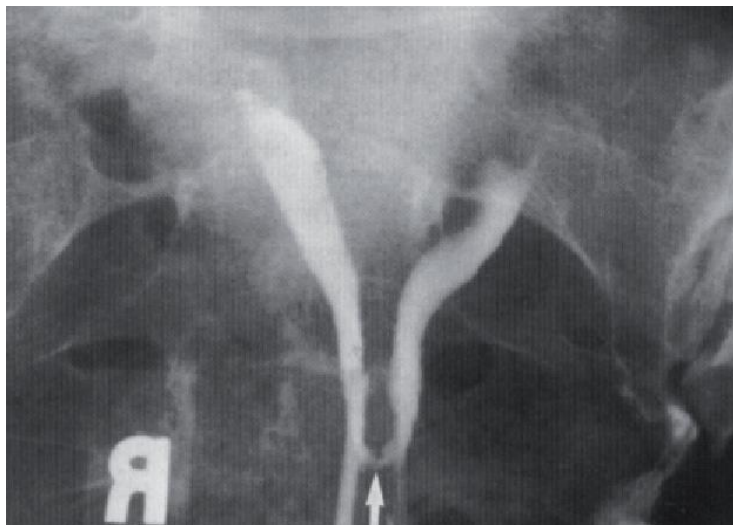


Figura 17:
Histerosalpingografía con
contraste a través de
ambas estructuras
uterinas, la flecha apunta
una comunicación entre
los sistemas. (Valencia-
Madera, I. factor uterino
de infertilidad. Simposio:
manejo del paciente estéril
en consultorio. Rev Per
Ginecol Obstet. 2006)

- **Resonancia Magnética**

Se ha posicionado como Gold Standar para el estudio de estas malformaciones, ya que nos permite ver con exactitud la anatomía interna y externa de todo el aparato genital femenino, pudiendo incluso observar signos de inflamación pélvica, endometriosis, adherencias...

El útero didelfo se muestra en la resonancia como dos cuellos uterinos separados con dos cuernos uterinos divergentes, también puede observarse el tabique vaginal en el caso de septo vaginal longitudinal.

En el caso de obstrucción de una de las hemivaginas, la sangre retenida se observa como una asimetría entre ambas estructuras.¹⁵

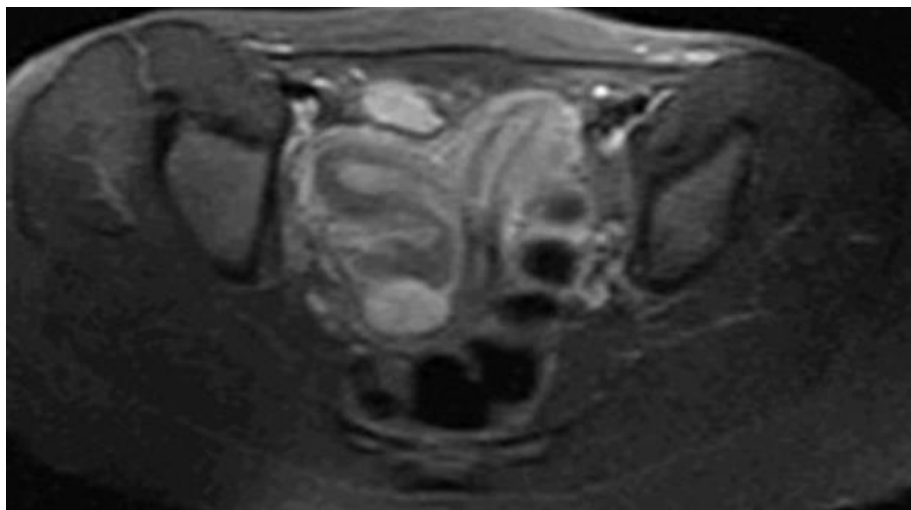


Figura 18: Resonancia Magnética con útero didelfo. (Fuentes, A. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich)

- **Ecografía 3D.**

Los últimos estudios la sitúan como la mejor técnica diagnóstica del momento. Realiza reconstrucciones espaciales de los órganos pélvicos, poniendo en concordancia la cavidad interna con el contorno uterino, lo que posibilita conocer más sobre la naturaleza y la extensión de la malformación.¹³

Al igual que los ultrasonidos bidimensionales es una técnica poco invasiva, pero proporciona parámetros más objetivos mejorando los resultados entre observadores.

Como principal desventaja encontramos la escasa disponibilidad y la falta de experiencia, manteniendo la resonancia magnética como principal método diagnóstico.^{1,13}



Figura 19: ecografía 3D. (Colmenero,D. El Rol del Ultrasonido 3D en Ginecología. www.ginelife.com.)

Existen otras pruebas de imagen posibles como la histeroscopia y la laparoscopia. Ambas opciones son diagnósticas y terapéuticas. A pesar de ser pruebas muy completas, se reservan a casos de duda diagnóstica por ser altamente invasivas. Además la histeroscopia solo permite visualizar la cavidad interna, siendo necesaria la laparoscopia para confirmar el diagnóstico.³

Una de las causas frecuentes de demora en el diagnóstico, resulta del enmascaramiento producido al confundir este síndrome con otros cuadros clínicos similares, como son el ovario poliquístico o simples alteraciones menstruales asociadas a la edad. En ambos casos las manifestaciones clínicas son dismenorrea y alteraciones del ritmo menstrual, por lo que se prescriben anticonceptivos y antiinflamatorios, que disminuyen la clínica y retrasan el diagnóstico hasta la aparición de complicaciones.^{10,13}

Los nuevos estudios, intentan mejorar la capacidad diagnóstica de estos síndromes, proponiendo unos signos que nos hagan sospechar su presencia. Estos signos son principalmente la agenesia renal y el riñón multiquistico, que en muchas ocasiones son diagnosticados en la etapa prenatal.²⁷

Un estudio reciente manifiesta que el riñón multiquistico sufre una involución natural que trae como consecuencia la agenesia renal. Por ello, esta anomalía ha de relacionarse con el Síndrome OHVIRA como una etapa previa a la malformación renal encontrada habitualmente.²⁷

También se han diagnosticado casos en el periodo neonatal. Esto es debido al efecto intrauterino de los estrógenos maternos sobre el útero de la niña, aumentando su tamaño y facilitando el diagnóstico. Al remitir esta influencia estrogénica el útero mengua demorando el diagnóstico hasta la etapa puberal.^{10,13}

TRATAMIENTO

Las pruebas de elección que determinan si estas malformaciones son candidatas a corrección quirúrgica son la ecografía y la resonancia magnética.¹⁸

Las vías de abordaje quirúrgico son distintas según la técnica quirúrgica y las características de la paciente.

Hasta hace unos años, la técnica de elección era la metroplastia de Strassman.³ Esta consistía en realizar una laparotomía a la paciente para reconstruir la anatomía uterina. Se realizaba una sección de la parte medial de ambos cuernos uterinos. La incisión debía incluir el septo uterino en toda su longitud, con lo que se conseguía unificar la cavidad uterina y los canales cervicales.^{6,17}

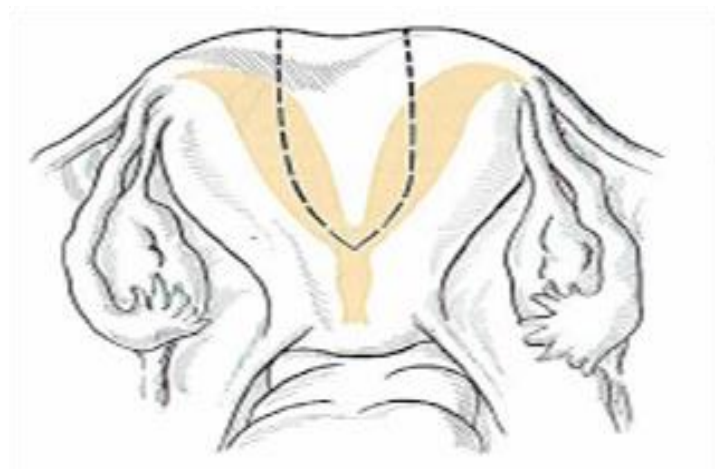


Figura 20: imagen explicativa de la antigua técnica quirúrgica, metroplastia de Strassman. (Alfaro AJ. Metroplastia de Strassman para la corrección del útero didelfo)

Actualmente se ha demostrado que la funcionalidad y las tasas de gestación en ambos cuerpos uterinos son similares.¹⁰ Por ello, se ha decidido realizar cirugías más conservadoras, reservando la hemihisterectomía como tratamiento para la atrofia de uno de los dos hemicuerpos y complicaciones graves. En esos casos se ha visto que aumenta el número de gestaciones exitosas.¹³

La vía de abordaje es distinta según la paciente:

- Si es sexualmente activa o presenta un himen complaciente: la vía elegida es la vaginal mediante histeroscopia o resectoscopia, que presenta una recuperación más rápida por su menor agresividad.
- Si la paciente no muestra estas características o presenta complicaciones: se plantea como alternativa la vía abdominal, laparoscopia, resultando más apropiada para mantener íntegros sus genitales externos.¹⁶

En ambos casos el procedimiento quirúrgico es:

- Marsupialización de la hemivagina ciega, comunicándola con el exterior y drenando las colecciones retenidas.
- Resección del tabique vaginal y dilatación de este, asegurándose de su integridad en posteriores revisiones ya que tiende a cerrarse.^{10,15} En diversos estudios se ha propuesto una prótesis traqueobronquial que actué como dilatador evitando esta tendencia.^{16,18}

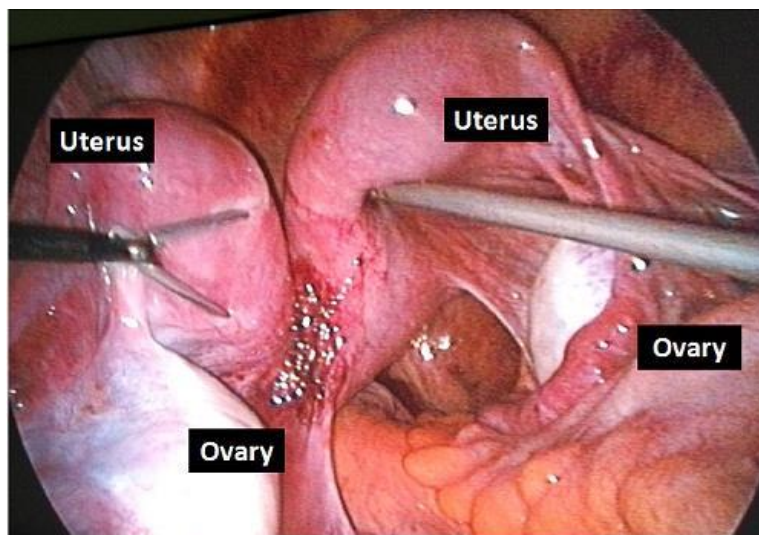


Figura 21: exploración laparoscopia donde se ven las estructuras genitales con el útero didelfo. (Unal, E. Herlyn-Werner-Wunderlich Syndrome: A Rare Cause of Pelvic Pain and High CA 19-9 Levels in an Adolescent Girl)

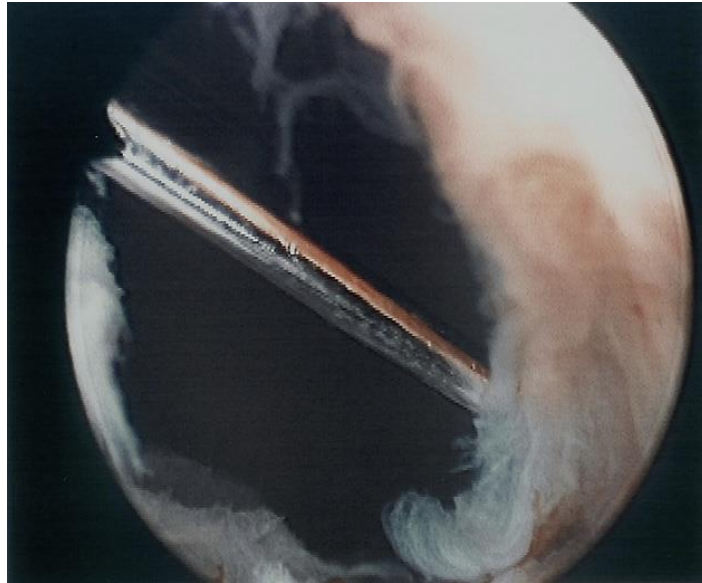


Figura 22: proceso de resección histeroscópica del tabique vaginal. (Roth, M. Endoscopic ablation of longitudinal vaginal septa in prepubertal girls)

Tras la resección del tabique, se han descrito casos de estenosis vaginal, por lo que es fundamental descartarlo en el seguimiento de la paciente.¹⁶

En la bibliografía, se resalta el éxito de la técnica, en disminuir los síntomas y complicaciones derivados de las obstrucciones y colecciones.¹⁸ Sin embargo, también plantea un sobretratamiento de este síndrome, ya que alguna de las pacientes diagnosticadas, podría permanecerían asintomáticas durante toda su vida y aun así son tratadas profilácticamente.

Si es necesario retrasar la cirugía, el tratamiento con anticonceptivos resulta muy efectivo en el control de los síntomas y previene la formación de hematómetra y hematocolpos.



Figura 23: tabique vaginal resecado y orificios uterinos a ambos lados(Roth, M. Endoscopic ablation of longitudinal vaginal septa in prepubertal girls)

PRONOSTICO

El pronóstico de estas pacientes es bueno tanto a nivel ginecológico como obstétrico.

La mayoría de las complicaciones posibles se consideran resueltas tras realizar el tratamiento quirúrgico, ya que su número disminuye enormemente.

Por otro lado, este síndrome a pesar de ser poco frecuente, es el que mejor pronóstico reproductivo posee, ya que ambos hemicuerpos tienen las propiedades necesarias para albergar un embarazo. El 87% de las pacientes consigue una gestación exitosa. De este porcentaje el 62%, lleva su embarazo a término sin complicaciones. Sin embargo, el 38% sí que sufre abortos o partos pretérmino.

Al ser pacientes monorrenas, resulta imprescindible la prevención de infecciones urinarias así como la monitorización en la función renal en situaciones de estrés, ya que el riesgo de sufrir insuficiencia renal es muy elevado.

DISCUSION

El síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich es un término que asocia malformaciones renales y de origen mülleriano. Estas anomalías se originan por un defecto en el desarrollo de los conductos paramesonefricos en la fusión, recanalización y reabsorción del tabique. Concretamente el síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich o síndrome OHVIRA, asocia alteraciones renales por la íntima relación existente entre el sistema genital y urinario, debida al conducto de Wolff.

Se han encontrado gran disparidad de resultados en cuanto a prevalencia e incidencia de la enfermedad se refiere, considerándose una entidad poco frecuente en la población. Según Fuentes et al, la prevalencia varía desde 1/2000 hasta 1/28.000, y la incidencia se encuentra entre 0.3-1% en la población general, aumentando a 2-3% en la población con problemas de fertilidad. Sin embargo, Piña-García et al, recalcan el gran número de mujeres con curso asintomático, dificultando la estimación de la incidencia. Así mismo, hay concordancia en la edad de presentación, 16-40 años, y la mayor afectación del hemicuerpo derecho. Podríamos pensar que la epidemiología va en aumento, pero la verdad es que depende en gran medida del grupo a estudio, ya que las mujeres con problemas de fertilidad consultaran más que aquellas que tienen clínica larvada, y también de la mayor capacidad diagnóstica en los últimos años, permitiendo su detección sin necesidad de recurrir a estudios complejos.

Todavía no se conoce la fisiopatología de esta malformación. Se hace referencia en todos los artículos a una base poligénica multifactorial con cariotipo normal. El razonamiento más destacado es la ausencia de uno de los conductos de Wolff. Esto altera la inducción del brote ureteral ipsilateral, impidiendo la formación renal, y por otro lado, ocasiona una incorrecta ubicación del conducto paramesonefrico, impidiendo la fusión adecuada entre ambos conductos y todas las malformaciones uterovaginales. Rojas et al, señala a los genes SF1 y WT1 como los encargados del desarrollo de los esbozos urogenitales y gonadales, y al gen Hox y Wnt-7a, como los responsable de los patrones de desarrollo Müllerianos y Wolffianos, respectivamente. Son Fuentes et al y Graupera et al, quienes destacan la importancia del gen Bcl2 en la degeneración del septo uterovaginal.

Se puede considerar la exposición a radiaciones ionizantes, la ingesta de tóxicos o dietilestilbestrol y la exposición a algunas infecciones como importantes factores de riesgo, sin embargo, en ningún caso se plantea la existencia de factores de protección para esta patología.

La gran variabilidad clínica es uno de aspectos que más dificulta el diagnostico precoz de estas embarazadas. Encontramos una clara concordancia en que la clínica inespecífica es la manifestación más prevalente, pudiendo confundirse con otros cuadros ginecológicos, y quedando enmascarado tras la administración de antiinflamatorios o anticonceptivos.

Afrashtehfar et al, remarca la funcionalidad del endometrio y la presencia de obstrucción como un factor esencial para la que se desarrollen manifestaciones clínicas. Jiali et al, realizó un estudio retrospectivo de 70 pacientes, en el que 50 de ellas presentaban obstrucción incompleta, y otras 50 habían desarrollado hematocolpos o hematometra tras la menarquia, siendo posible según Piña-García et al, la presencia de spotting “amarronado” o serosanguinolento intercíclico. Por lo que observamos, que la forma de presentación más frecuente es la retención sanguínea junto con los síntomas inespecíficos.

Esta retención puede ocasionar graves consecuencias, afectando gravemente a la fertilidad de la paciente. Fue Jiali et al, quien realizó otro estudio retrospectivo de 94 pacientes, para observar la presencia de endometriosis en mujeres con diagnóstico OHVIRA, encontrándose tan solo en un 20% de ellas, con lo que no se considera que la presencia de estas malformaciones sea causa necesaria ni única causa para su formación. Así mismo, observo la elevada presencia de infección de la colección sanguínea, pudiendo según Alumbremos-Andújar et al, ser la causa de enfermedad pélvica inflamatoria, aunque en un escaso porcentaje de casos.

Un tema controvertido es el diagnóstico de las pacientes, en toda la bibliografía hay acuerdo en que el diagnóstico ha de ser lo más temprano posible para evitar complicaciones, planteándose como mejores técnicas la ecografía y la resonancia magnética, esta última se posiciona como el Gold Stándar actualmente. Sin embargo, encontrar un consenso en cuanto a las técnicas diagnósticas de segunda línea resulta más difícil. Meza et al, propone la histeroscopia y la laparoscopia como pruebas de apoyo en caso de duda, sin embargo, un gran número de autores se decantan por la laparoscopia por aportar el diagnóstico de certeza y ser terapéutica a su vez.

Graupera et al, lleva a cabo un extenso estudio en el que demuestra que la ecografía 3D es la futura técnica diagnóstica con unos resultados muy similares a los de la resonancia magnética, permitiendo realizar reconstrucciones y evitando la radiación de esta. Sin embargo, asume que actualmente la existencia de estas herramientas en los servicios sanitarios es escasa, pero destacando la importancia de su utilización y su eficacia.

El diagnóstico ha de ser lo más precoz posible para evitar complicaciones, Piña-García et al, localiza casos de niñas diagnosticadas en periodo prenatal o neonatal, que gracias al estímulo estrogénico materno tienen el útero aumentado de tamaño, lo que hace posible el diagnóstico a esta edad. Así mismo, la agenesia renal y la poliquistosis renal que son diagnosticadas en periodo prenatal, han de considerarse signos de alarma que obliguen a realizar un screening genital en las niñas afectadas.

Consideramos que el debate actualmente se centra en el tratamiento de las pacientes ya que, aquellas pacientes diagnosticadas son tratadas quirúrgicamente mediante la resección del tabique vaginal y la marsupialización de la vagina ciega, para evitar futuras complicaciones.

A pesar de intentar conseguir el abordaje menos invasivo para cada paciente, Piña-García et al, nos recuerda que no podemos olvidar que las cirugías conllevan consecuencias y complicaciones, planteando la existencia de un sobretratamiento de las pacientes, que en algunos casos posiblemente hubieran permanecido asintomáticas el resto de su vida.

Se propone la histeroscopia como mejor vía de abordaje, siempre y cuando el himen no este íntegro. Daniels et al, llevan a cabo la resección por vía histeroscópica mediante el uso de un resectoscopio bajo una guía ultrasonográfica, que acorta la duración de la intervención y aumenta la seguridad de esta. En los casos que el himen este íntegro Ruz et al, recomiendan la laparoscopia para mantener los genitales externos íntegros, igualmente en aquellos casos complicados con implantes endometriósicos o abscesos abdominales.

La histerectomía queda desplazada por las técnicas más conservadoras, ya que Fuentes et al, habla de una tasa similar de gestación en ambos hemiúteros, recurriendo a ella únicamente en aquellos casos en los que la hemihisterectomía aumente las posibilidades de gestación en el otro hemicuerpo uterino.

Daniels et al aconseja un exhausto seguimiento postquirúrgico por la gran tendencia del tabique a su cierre, y destacando la aparición de una nueva técnica quirúrgica que añade a la resección una endoprótesis traqueobronquial para evitar estenosis. Si conseguimos que el tabique quede permeable y evitamos las complicaciones que afectan al ámbito ginecológico y obstétrico, el pronóstico reproductivo de las pacientes es favorable, ya que, estudios demuestran las altas probabilidades de conseguir gestaciones a término con un bajo número de abortos.

Por otro lado, recordamos que estas pacientes son monorrenas por lo que habrá que insistir en el cuidado de su riñón tanto en la administración de fármacos como en la prevención de infecciones que pudieran dañar su función y desencadenar un importante deterioro de su calidad de vida.

En nuestro caso clínico, la paciente se presenta como la mayoría de casos estudiados en la bibliografía. Por un lado, hay concordancia con los datos epidemiológicos aportados, por ser una mujer adolescente de 13 años con menarquia desde hace dos años. La clínica con la que debuta es la típica de este síndrome, ya que presenta dismenorrea cíclica y spotting intermenstrual durante largo tiempo, se relaciona con las alteraciones típicas de la pubertad y no le son administrados anticonceptivos, por lo que el cuadro no queda enmascarado en ningún momento. Sin embargo, la paciente es diagnosticada cuando acude a urgencias por flujo sanguinolento y maloliente debido a una retención sanguínea que es diagnosticada por ecografía bidimensional. Al tener himen complaciente se opta por hacer una exploración bajo anestesia, se marsupializa la colección sanguínea y se reseca el tabique vaginal. Con esto observamos que nuestra paciente es manejada según los estudios más actuales indican, además durante el seguimiento se le administran anticonceptivos orales para evitar embarazos no deseados.

CONCLUSIONES

- Finalizamos la revisión recordando la importancia de incluir en el **diagnóstico diferencial** esta patología en la consulta ginecológica, que aunque es poco frecuente, no debe ser confundida con otras enfermedades, que retrasarían el diagnóstico y aumentarían el riesgo de complicaciones.
- Las técnicas diagnósticas actuales, como la Resonancia Magnética y la ecografía, nos permiten detectar estas malformaciones sin crear excesivas molestias a las pacientes por su menor invasividad, sin embargo, es esencial realizar una **minuciosa historia clínica** para sospechar el padecimiento. Así como tener en cuenta los **signos de alarma** a nivel renal que puede ayudarnos a diagnosticar tempranamente el síndrome.
- Sería interesante **discernir** aquellas pacientes que puedan permanecer asintomáticas a largo de su vida, de las que presentan un mayor riesgo de dificultades, con el objetivo de disminuir los procedimientos quirúrgicos y evitar la complicaciones derivadas de estos.
- Por otro lado, no debemos olvidar que la fertilidad de las pacientes se mantiene en perfectas condiciones, y de no haber sufrido mayores complicaciones, la tasa de gestaciones exitosas es alta, por lo que habrá que **prevenir embarazos no deseados** y realizar los mismos protocolos que en las pacientes libres de enfermedad.
- Así mismo, remarcar la repercusión que tendría no preservar la **función renal** en óptimas condiciones, insistiendo tanto a las pacientes en la necesidad del cuidado de su salud y a los profesionales sanitarios en la cautela a la hora de llevar a cabo los distintos procedimientos y administrar tratamientos.

BIBLIOGRAFIA

1. Graupera Nicolau, B. Validacion de la ecografia 3D como técnica diagnóstica de las malformaciones uterinas de origen Mülleriano. Universitat Autònoma de Barcelona. 2012.
2. Rojas, M.E. Prieto, R. Embriología del sistema genital femenino. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 1(2):153-166,2014.
3. Meza Salazar, L. Agenesia cervical Revisión Bibliográfica. Universidad Veracruzana. 2012.
4. Colina Chirinos, A.R, Moncada Rodríguez, C. Determinación sexual primaria o sexo genético. Revisión. *MedULA*, Revista de Facultad de Medicina, Universidad de Los Andes. 2006; 15(2).
5. Rey, R. Diferenciación sexual embrio-fetal: de las moléculas a la anatomía. *Rev chil anat* . 2001;19(1).
6. Jáuregui Meléndrez, R, Alanís Fuentes, J. Estado actual de la clasificación, diagnóstico y tratamiento de las malformaciones müllerianas. *Ginecol Obstet Mex*. 2013;81: 34-46.
7. Beguería, R. Checa, M.A. Malformaciones Müllerianas: clasificación, diagnóstico y manejo. *Ginecología y Obstetricia Clínica*. 2009; 10(3): 165-169.
8. Jara-Vélez, C.A. Rengifo-Cruz, J.M. Arango-Martínez, A. Prevalencia de anomalías de los conductos de Müller en el Hospital General de Medellín (2000-2005). *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2006 June; 57(2): 82-87.
9. López-Clavijo, C.A. De los ríos, L.F. Ibatá, J.M. Prevalencia de anomalías müllerianas en un centro de medicina reproductiva. *CES Med*. 2012 July; 26(2): 155-164.
10. Piña-García A, Afrashtehfar C. Útero didelfo, hemivagina obstruida y agenesia renal ipsilateral como presentación de un caso de síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich. Revisión de la bibliografía. *Ginecol Obstet Mex* 2013; 81 (10).
11. Flores Contreras, J.M. González, D. A. Peritonitis pelviana secundaria a malformación ginecológica en niña de 13 años. Presentación de un caso. *Rev Ciencias Médicas*. 2004 Abr ; 8(1): 83-92
12. Guillán-Maqueira, C, Sánchez-Merino, J.M, Méndez-Díaz, C. Síndrome OHVIRA (hemivagina obstruida y anomalía renal ipsilateral) asociado a útero didelfo. *Prog Obstet Ginecol*. 2012; 55(6): 281—284.
13. Motta Ramírez, G.A, Martínez Mendoza, N.J, Sánchez García, J.C. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich. *Acta Medica Grupo Ángeles*. 2013; 11(4).

14. Fuentes Rozalén, A, Gómez García, M.T, López del cerro, E. Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich. Prog Obstet Ginecol . 2015; 58(1): 20-24.
15. Afrashtehfar, C.D.M, Piña-García, A, Afrashtehfar, K.I. Malformaciones müllerianas Síndrome de hemivagina obstruida y anomalía renal ipsilateral (OHVIRA). Cir Cir. 2014;82(1): 460-471
16. Daniels, P, Donoso, M. Arraztoa, J.A. Resección histeroscópica del tabique vaginal en el Síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlinch: Reporte de un caso. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2010 [citado 2016 Mayo 05] ; 75(3): 185-188.
17. Alfaro AJ, López RE, González CJ, Navarro MC. Metroplastia de Strassman para la corrección del útero didelfo: Reporte de un caso y revisión de la literatura An Med Asoc Med Hosp ABC 2003; 48 (1)
18. Plans, C, López, E, López, M.J. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. Clin Invest Gin Obst . 2015;42(4): 186-188.
19. Ruz Barros, R.E, López, L.L, Gallardo Valencia, L.E. Abordaje laparoscópico del síndrome de Herlyn Werner Wunderlich. Acta Médica Grupo Ángeles. 2015; 13(4).
20. Tong, J, Zhu, L, Lang, J. Clinical characteristics of 70 patients with Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2013; 121: 173-175.
21. Roth, M, Mingin, G, Dharamsi, N. Endoscopic ablation of longitudinal vaginal septa in prepubertal girls: A minimally invasive alternative to open resection. Journal of Pediatric Urology. 2010; 6(1): 464-468.
22. Selter JH, Christianson MS, Washington CI, Resetkova N, Kolp L. Hydronephrosis: A Rare Presentation of Uterine Didelphys with Obstructed Hemivagina and Ipsilateral Renal Anomaly. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016 Jan 6.
23. Alumbreros-Andújar MT, Aguilar-Galán EV, Pérez-Parra C, Céspedes-Casas C, Ramírez-Gómez M, González-López A. Enfermedad inflamatoria pélvica causada por el síndrome de Herlyn- Werner-Wunderlich. Cir Cir 2014; 82 (4): 448-452.
24. Tong J, Zhu L, Chen N, Lang J. Endometriosis in association with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. Fertil Steril. 2014; 102(3):790-794.
25. Del vescovo, R. Battisti, S. Di paola, V. Herlyn-werner-wunderlich syndrome: MRI findings, radiological guide (two cases and literature review), and differential diagnosis. BMC Medical Imaging. 2012;12(4).
26. Wang J, Zhu L, Lang J, Liu Z, Sun D, Leng J, Fan Q. Clinical characteristics and treatment of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. Arch Gynecol Obstet. 2014;290(5):947-50.

27. Kiechl-Kohlendorfer U, Geley T, Maurer K, Gassner I. Uterus didelphys with unilateral vaginal atresia: multicystic dysplastic kidney is the precursor of "renal agenesis" and the key to early diagnosis of this genital anomaly. *Pediatr Radiol*. 2011 Sep; 41(9):1112-6.
28. Smith NA, Laufer MR. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly (OHVIRA) syndrome: management and follow-up. *Fertil Steril*. 2007;87(4):918-922
29. Moore, K; Persaud, T. *Embriologia Clinica El desarrollo humano*. (7º ed.). España: El sevier; 2004.
30. Solère, M, Haegel, P. *Embriologia Cuadernos clinicos*. (1ª ed.). España: Toray-Masson SA; 1969.