

# Malformações genitais e erros genéticos

Genital malformations and genetical errors

Mauri José Piazza<sup>1</sup>  
Almir A. Urbanetz<sup>2</sup>  
Newton S. de Carvalho<sup>3</sup>

## Palavras-chave

Anormalidades congênicas  
Anormalidades uro-genitais  
Genética médica

## Keywords

Congenital abnormalities  
Uro-genital abnormalities  
Genetics, medical

## Resumo

A proposta deste estudo foi revisar os fatores genéticos e as anomalias cromossômicas passíveis de condicionarem anormalidades no aparelho genital feminino.

## Abstract

The aim of this study was to review the genetic factors and chromosomal abnormalities that can create Mullerian malformations in females' genital tract.

<sup>1</sup> Professor Titular de Ginecologia do Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Paraná (UFPR) – Curitiba (PR) Brasil

<sup>2</sup> Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Tocoginecologia da UFPR – Curitiba (PR), Brasil

<sup>3</sup> Professor Adjunto do Departamento de Tocoginecologia da UFPR – Curitiba (PR) Brasil

**Endereço para correspondência:** Mauri José Piazza – Rua Padre Agostinho, 1.923, apto. 701 – CEP 80710-000 - Curitiba (PR), Brasil – E-mail: mpiazza@onda.com.br

## Introdução

O intuito deste estudo foi caracterizar as possíveis anomalias cromossômicas e ou gênicas envolvidas nos fenômenos desencadeadores. A frequência das anomalias congênitas no aparelho genital feminino oscila entre 0,1% e 3,0% dos nascidos vivos.

A diferenciação sexual humana é um processo de eventos coordenados, sendo que estes fatos desenrolam-se desde a concepção, mas dependem de fatores cromossômicos, gênicos e hormonais para a perfeita organogênese.

Esta cascata de eventos moleculares induzirão no feto feminino e com padrão cromossômico 46,XX ou contendo cariótipos similares um perfeito desenvolvimento das estruturas Mullerianas.

A diferenciação masculina será também progressiva, havendo o estímulo inicial para o desenvolvimento dos testículos, depois das estruturas mesonéfricas (Wolffianas) e, finalmente, os genitais externos sofrerão a ação dos androgênios fetais.

O estímulo inicial para este desenvolvimento testicular é condicionado pela expressão do gene SRY (*sex determining region Y*), que está situado no braço curto do cromossomo Y. Várias mutações gênicas do SRY têm causado anormalidades na diferenciação sexual em indivíduos 46,XY.

Por sua vez, a diferenciação sexual feminina sob o aspecto gênico é menos conhecida, mas modelos observacionais expressam que o desenvolvimento ovariano ocorre pela ausência da expressão gênica do SRY, enquanto que o desenvolvimento das estruturas paramesonéfricas (Mullerianas) ocorre pela ausência da expressão gênica do MIF (*Mullerian inhibition factor*) que é de produção testicular nas células de Sertoli.

Tendo em vista a ampla diversidade das anomalias Mullerianas, acredita-se que estas devam ocorrer devido a anormalidades em vários genes, os quais seriam necessários à indução destas malformações.

## Embriologia

Pela evidenciação da origem embriológica dos ductos Mullerianos, foi caracterizado que estes provem do mesoderma, enquanto o seio urogenital origina-se do endoderma.

Na 6ª semana de vida embrionária, ainda em fase indiferenciada, tanto os embriões masculinos quanto os femininos possuem 2 pares de estruturas que são os ductos Wolffianos e os Mullerianos<sup>1</sup>(D). Nos embriões femininos e na ausência da testosterona fetal e do fator inibidor das estruturas Mullerianas, ocorre a involução das estruturas Wolffianas. Por sua vez, os ductos Mullerianos originam-se de invaginações do epitélio celômico, situados na superfície antero-lateral da crista urogenital.

Estas estruturas estão situadas longitudinalmente no embrião, sofrem um processo de alongamento em torno da 9ª semana, sendo nelas identificadas 3 regiões distintas: cranial-vertical, horizontal e caudal-vertical.

As 2 estruturas, sendo bilaterais, com as suas regiões "craniais-verticais" e que situam-se superiormente são abertas, estão separadas e delas originam-se as fimbrias das tubas. As regiões "horizontais" que se situam medialmente, migram e se estendem lateralmente aos ductos de Wolff, progredem depois no sentido crânio-caudal. Deste modo, serão formadas as partes remanescentes das tubas, sendo que as regiões "caudais-verticais", situadas inferiormente e que estão inicialmente separadas por um septo, se fundirão e formarão o primórdio útero-vaginal.

Quanto a fusão dos ductos Mullerianos, é aceito que ela ocorra na direção caudal-cranial e, por esta razão ocorrem inúmeras anomalias, como por exemplo: útero septado, colo uterino duplo e septos vaginais longitudinais.

O primórdio útero-vaginal compreende 2 partes. Uma região uterina e outra vaginal, no seu terço superior. Na fase inicial, o útero tem forma de útero bicornu, mas em torno da 12ª semana de vida intrauterina, há aumento deste volume uterino no seu fundo, que passará a ter um formato piriforme. O endométrio é derivado da linha de fusão dos ductos Mullerianos, enquanto que o estroma endometrial e o miométrio serão derivados do mesenquima adjacente. Todo este processo de desenvolvimento uterino estará completo na 22ª semana de gestação<sup>2,3</sup>(D).

Para o desenvolvimento da vagina, torna-se essencial a fusão das estruturas Mullerianas com o seio urogenital. Deste modo, a porção caudal do primórdio útero-vaginal vai se inserir na porção dorsal do seio urogenital, formando-se o tubérculo ou o "sinus" Mulleriano.

Este tubérculo induz a formação de uma porção que é a placa vaginal, de formato tubular, sendo esta canalização completada ao redor da 20ª semana de gestação.

Acredita-se, ainda, que o epitélio do 1/3 superior da vagina seja originado do primórdio útero-vaginal e os 2/3 inferiores do seio urogenital.

Por sua vez, o hímen é um vestígio da membrana endodérmica que se diferencia no vestíbulo vaginal. Sua abertura geralmente sucede no período perinatal e torna-se, deste modo, uma membrana bastante fina.

## Classificação

A mais ampla e difundida classificação das anomalias genitais é a anteriormente proposta por Buttram e Gibbons<sup>4</sup>(D) e depois aceita pela *American Fertility Society*<sup>5</sup>(D), hoje *American Society of*

**Tabela 1** - Classificação das Anomalias Mullerianas

Classe	Tipos de Anomalias	
1.	Agenesia- Hipoplasia	Tuba
		Corpo uterino
		Cervix
		Vagina
		Associadas (útero-vagina)
2.	Útero unicorno	Único
		Corno Rudimentar acessório
		--com cavitação
		--sem cavitação-sólido
3.	Útero Didelfo	Com septo vaginal longitudinal
		Com septo vaginal obliquo
4.	Útero Bicorno	Completo
		Parcial
5.	Útero Septado	Completo
		Parcial
6.	Útero Arqueado	
7.	Anormalidades induzidas pelo DES (Dietilestilbestrol)	

*Reproductive Medicine (ASRM)*. Esta classificação compreende 7 classes e está assim disposta:

A maioria das anomalias congênitas no aparelho genital feminino é de etiologia desconhecida e, habitualmente, muitas destas pacientes são casos isolados e excepcionalmente algumas situações são detectadas em membros de uma mesma família.

Deste modo, pela observação destas anomalias, existem características que fatores gênicos e ambientais poderão favorecer e induzirem o seu aparecimento.

Também a ocorrência simultânea de anormalidades Mullerianas associadas a múltiplos defeitos em vários órgãos tem mostrado que estas situações estarão implicadas com vários fatores gênicos.

Assim é que pelo estudo de diferentes malformações já foi possível determinar que varias anormalidades ou mutações gênicas são passíveis de induzirem o aparecimento de múltiplas anomalias somáticas concomitantes.

Entre as mutações gênicas conhecidas temos:

### 1. HOXA 13

Descrita como Síndrome mão-pé-útero ou como anomalia genital, é uma doença autossômica dominante, onde estão descritas múltiplas anomalias esqueléticas, principalmente nas mãos e pés, e vários tipos de anomalias da fusão das estruturas Mullerianas. A duplicidade genital poderá apresentar uma ampla gama de variedades anatômicas, e Mortlock e Innis<sup>6</sup>(C)

descreveram como seu fator desencadeante uma mutação do gene HOXA13 o seu fator causal. O gene HOXA13 localiza-se no braço curto do cromossomo 7, e neste braço curto entre as posições dos loci 15 e 14.

Nesta eventualidade, diversos tipos de mutações foram descritos e 40% são ditas mutações de ponta e 60% são devidas as expansões da poliamina.

Como poderão apresentar também múltiplas manifestações fenotípicas, principalmente com as anomalias de fusão uterina, sugere-se que a expressão de outros genes seriam importantes para um perfeito desenvolvimento destas estruturas.

Os genes da família HOXA são essenciais para determinarem o desenvolvimento das estruturas Mullerianas, sendo assim, a expressão do gene HOXA9 é importante no desenvolvimento das tubas, o HOXA10 atua no desenvolver do útero, sendo o HOXA11 primordial para o desenvolver o segmento inferior do útero e da cervix e o HOXA13 age também no desenvolver da ectocervice e do terço superior da vagina<sup>7,8</sup>(C). O HOXA10 e o HOXA11 são também expressos ao nível do endométrio em sua fase proliferativa e acham-se-se os mesmos aumentados durante a fase secretória do ciclo endometrial<sup>9</sup>(D).

### 2. CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

Esta mutação do gene CFTR é uma doença genética com grande letalidade e indutora da fibrose cística. Estas mutações gênicas são capazes de induzir uma ampla diversidade de doenças com fenótipos variáveis. Deste modo, os pacientes poderão apresentar severos distúrbios respiratórios ou grave deficiência pancreática, ou mesmo até inexistem sintomas.

Por sua vez, homens com anomalias de estruturas Wolffianas tem com muita frequência agenesia dos ductos deferentes, devido a diversas mutações gênicas do CFTR. Deste modo, Dork *et al*<sup>10</sup> (C) fizeram inferências também quanto ao desenvolvimento adequado das estruturas Wolffianas, sendo que certas anomalias poderão possivelmente serem causadas por mutações deste gene.

### 3. WT 1 (Tumor de Wilms 1)

Este gene tem seu nome derivado do nefroblastoma de Wilms, o tumor sólido intra-abdominal mais frequente em crianças, com incidência de 1:10.000 recém-natos.

Este gene está localizado no cromossomo 11p13, que é deletado em pacientes com esta neoplasia, sendo acompanhado de retardo mental, malformações genitais e hipoplasia ou agenesia da iris<sup>11</sup>(C).

Também estas mutações foram evidenciadas em pacientes com a Síndrome de Denys-Drash<sup>12</sup>(C), sendo que nos pacientes

do sexo masculino há associação das anormalidades urogenitais com quadros de pseudo-hermafroditismo. Há necessidade de conveniente e precoce expressão deste gene WT1 para o desenvolvimento das estruturas Mullerianas e, quando sucedem mutações neste gene, resultará numa inapropriada ação do fator inibidor dos ductos de Muller, causando assim uma parcial regressão dos ductos Mullerianos.

#### 4. MIS/AMHR (Mullerian inhibiting substance)

A deficiência do seu sinal ou ausência do receptor do MIS poderá resultar na persistência dos ductos Mullerianos em homens, enquanto que a sua inapropriada expressão gênica poderá resultar em regressão anormal dos ductos de Muller, como sejam na agenesia útero-vaginal ou em outras anomalias uterinas.

O AMH/MIS (*anti-Mullerian hormone/Mullerian inhibiting substance*) está localizado no cromossomo 19 com sub-bandas 13.2-13.3 e tem a capacidade de codificar uma glicoproteína que é produzida nas células de Sertoli dos fetos masculinos, e que tem a capacidade de induzirem a regressão das estruturas Mullerianas. Nos fetos femininos, sua existência é capaz de induzir uma diminuição da atividade da aromatase nas células da granulosa dos ovários<sup>13</sup>(C).

#### 5. Ausência de útero e vagina

A etiologia da agenesia Mulleriana não está definida devido à grande variabilidade de anomalias que são passíveis de ocorrerem.. Muitos dos casos sucedem esporadicamente, embora recentemente diversas situações familiares foram descritas, fazendo-se creditar na possibilidade de fatores genéticos estarem envolvidos. O cariótipo destas pacientes é 46,XX e a ocorrência familiar tem sido evidenciada em torno de 4%, quando mais de um membro destas famílias tem sido diagnosticado<sup>14</sup>(C).

A agenesia Mulleriana tem sido descrita também associada a erros enzimáticos da (GALT)-galactose 1-fosfato-uridyltransferase, e a exposição excessiva a galactose seria responsabilizada pelo anormal desenvolvimento vaginal<sup>15</sup>(C). Outras referências têm defendido que mutações nos genes e nos receptores do hormônio antimulleriano ou na substância inibidora das estruturas Mullerianas seriam responsáveis por estas anomalias.

Também pela perda de função gênica devido à mutação do gene Wnt4<sup>16</sup>(C) e ou alterações dos genes HOXA9 e HOXA13<sup>7</sup>(D), que serão responsáveis pela causa de anomalias nas tubas, no útero, na cervix uterina e 1/3 superior da vagina.

Os genes da família WNT são conhecidos e responsáveis por interações entre os epitélios com o mesenquima. O gene Wnt4 codifica um fator de crescimento que participa no cres-

cimento dos rins, supra-renais, mamas, hipófise e de todo o aparelho reprodutivo feminino<sup>16,17</sup>(D). Por sua vez, o Wnt5a exerce importante papel na regulação do estroma uterino e no desenvolvimento epitelial, principalmente nas glândulas uterinas e numa melhor resposta do útero aos estrogênios exógenos<sup>18</sup>(D). O Wnt7 é essencial ao desenvolvimento dos ductos Mullerianos, enquanto que o Wnt9 é expresso no epitélio dos ductos de Wolff tanto nos homens como nas mulheres<sup>18</sup>(D).

#### 6. Defeitos na fusão das estruturas Mullerianas

Estes defeitos de fusão das estruturas Mullerianas compreendem um amplo grupo de variantes clínicas, sendo evidenciados nas classes 2, 3, 4 e 5 da classificação da AFS/ASRM.

Dentre estas anomalias, a síndrome mão-pé-útero é um exemplo de doença autossômica dominante, e outros exemplos destes defeitos de fusão são caracterizados como sendo de etiologia poligênica ou multifatorial como os incluídos nas síndromes da trissomia 13 e 18, na síndrome descrita por Meckel-Fraser-Robert e na síndrome de Bardet-Biedl<sup>19</sup>(C).

#### 7. Persistência do septo vaginal longitudinal

A persistência do septo longitudinal da vagina deve-se a uma incompleta reabsorção do septo que é formado durante a fusão das estruturas Mullerianas. Sua permanência poderá estar associada a defeitos na fusão uterina e este defeito do septo tem sido caracterizado como uma proliferação e persistência do mesoderma.

Duas síndromes genéticas associadas a esta malformação foram descritas como síndrome de Edwards-Gale<sup>20</sup>(C), que é uma síndrome autossômica dominante, e a síndrome de Johanson-Blizzard<sup>21</sup>(C), que é autossômica recessiva.

#### 8. Persistência do septo vaginal transverso

Sua ocorrência é esporádica e sua etiologia, desconhecida. No entanto, na síndrome de McKusik-Kaufman, onde estão associadas polidactilia e doença cardíaca congênita havendo uma maior incidência no grupo étnico Amish poderá coexistir também o septo vaginal transverso.

O locus genético responsável por esta síndrome situa-se no cromossomo 20 e, especificamente, no 20p12.

#### 9. Hímen imperfurado

É de incidência esporádica e ocorre em torno de 0,1% dos RN do sexo feminino. No entanto, existem referências de que possa ocorrer em certas famílias e foi descrita sua ocorrência em pacientes portadoras da síndrome ulnar-mamaria, onde, além da imperfuração himenal, coexistem anomalias esqueléticas e das

**Tabela 2** - diversas síndromes associadas a malformações genitais e diferentes genes responsáveis

Síndrome	Anomalia	Tipo de herança	Gene envolvido
Beckwith-Wiedemann	Clitoromegalia	Autossômica dominante	BWR1A
Donahue's (leprechaunismo)	Clitoromegalia	Autossômica dominante	INSR
Roberts'	Clitoromegalia	Autossômica dominante	Centrômero
Robinow's	Hipoplasia de lábios/clítoris	Autossômica recessiva ou dominante	-
Pterygium	Hipoplasia de lábios/clítoris	Autossômica recessiva	-
Ulnar-mamaria	Hímen imperfurado	Autossômica recessiva	Mutação do TBX3
McKusick-Kaufman	Septo vaginal transverso	Autossômica recessiva	cromossomo 20
Langer-Giedion	Septo vaginal transverso	Autossômica dominante	cromossomo 8
Edwards-Gale	Septo longitudinal	Autossômica dominante	-
Meckel's	Septo longitudinal	Autossômica recessiva	-
Johanson-Blizard	Septo longitudinal	Autossômica recessiva	-
Winter's	Atresia vaginal	Autossômica recessiva	-
Waardenburg tipo 2	Atresia vaginal	Autossômica dominante	-
Mão-pé-útero	Defeito fusão	Autossômica dominante	HOXA 13
Fraser's	Defeito fusão	Autossômica recessiva	-
Meckel's	Defeito fusão	Autossômica recessiva	-
Bardet-Biedl	Defeito fusão	Autossômica recessiva	Vários loci
Beckwith-Wiedemann	Defeito fusão	Autossômica dominante	BWR1A
Donohue's	Defeito fusão	Autossômica recessiva	INSR
Roberts'	Defeito fusão	Autossômica recessiva	Centrômero
Denys-Drasch	Defeito fusão	Esporádica	WT1
Agnesia Uterina	Ausência uterina	Autossômica recessiva	-

glândulas apócrinas. Foi detectada mutações do gene TBX3, sendo este um fator de transcrição proteica.

### 10. Anomalias dos genitais externos

A fusão dos pequenos lábios é uma situação anormal bastante incomum e, entre as diversas causas, são aventados erros enzimáticos das supra-renais com excessiva produção de androgênios e também a associação com estados hipostrogênicos e com infecções vulvares tipo vulvites com traumatismos locais repetidos.

A hipertrofia clitoridiana poderá raramente ocorrer associada às síndromes de Donahue<sup>22</sup>(C) e à síndrome de Beckwith-Wiedemann<sup>23</sup>(C).

### 11. Anomalias induzidas por fatores ambientais

A ocorrência esporádica das mais diversas anomalias estruturais no trato genital feminino sugerem também que a exposição a certos agentes teratogênicos poderão ser o fator causal.

Há vários anos foram determinados que 2 agentes causais poderão atuar como agentes indutores como sejam a talidomida e o dietilestilbestrol.

A talidomida é um agente teratogênico que atua induzindo defeitos no mesoderma e consequentes anomalias nos membros, no aparelho urinário, no aparelho circulatório e no coração. A

focomelia estará presente em 100% destes casos e um 1/3 destas pacientes terão anomalias no aparelho genital como sejam defeitos de fusão, que poderão variar desde agenesia genital até útero bicorno e/ou septos longitudinais.

Nesta eventualidade, acredita-se que a talidomida exerça um efeito que desregule a expressão de genes que são importantes para o desenvolvimento normal dos membros e do aparelho genital.

O dietilestilbestrol (DES) é um estrogênio sintético não-esteróide que, no passado, foi bastante empregado na prevenção dos abortamentos de repetição e da pré-eclâmpsia. No entanto, foi verificado que as filhas destas usuárias passaram a desenvolver uma maior ocorrência de adenose vaginal e de adenocarcinoma de células claras da vagina<sup>24</sup>(C). Também neste grupo de pacientes foi evidenciada a maior ocorrência de anomalias uterinas, caracterizando-se como útero em T, em torno de 68% destas<sup>25</sup>(C) e de outras anomalias como hipoplasia uterina, anormalidades nas tubas e no colo uterino.

O exato mecanismo do efeito teratogênico do DES ainda não é bem conhecido, embora acredite-se que interfira e exerça mudanças na expressão de um ou mais genes da família HOX, principalmente dos genes HOXA10 e HOXA11<sup>8,9</sup>(D),26(D). Seria possivelmente a mesma anormalidade evidenciada na expressão do gene HOXA13 nas pacientes portadoras da síndrome mão- pé- útero.

## Leituras suplementares

1. Acien P. Embryological observations on the female genital tract. *Hum Reprod.* 1992;7(4):437-45.
2. Persaud TN. Embryology of the female genital tract and gonads. In: Copeland IJ, Jarrell J, McGregor Y, editors. *Textbook of Gynecology*. Philadelphia, PA: Saunders; 1993. p. 321.
3. Moore KL, Persaud TN. The urogenital system: the development of the genital system. In: *The Developing Human: Clinically oriented Embriology*. Philadelphia, PA: Saunders; 2003.
4. Buttram VC Jr, Gibbons WE. Mullerian anomalies:a proposed classification. *An analysis of 144 cases. Fertil Steril.* 1979;32(1):40-6.
5. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril.* 1988;49(6):944-55.
6. Mortlock DP, Innis JW. Mutations of HOXA 13 in hand-foot-genital syndrome. *Nature Genet.* 1997;15:179-80.
7. Goodman FR. Limb malformations and the human HOX genes. *Am J Med Genet.* 2002;112(3):256-65.
8. Lahwani S, Wu HH, Reindollar RH, Gray MR. HOXA 10 mutations in congenital absence of uterus and vagina. *Fertil Steril.* 2008;89(2):325-30.
9. Du H, Taylor HS. Molecular regulation of Mullerian development by HOX genes. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1034:152-65.
10. Dork T, Dworniczak B, Aulehla-Scholz C, Wieczorek D, Böhm I, Mayerova A, et al. Distinct spectrum of CFTR gene-mutations in congenital absence of vas deferens. *Hum Genet.* 1997;100(3-4):365-77.
11. Reddy JC, Licht JD. The WT1 Wilms' tumor suppressor gene:how much do we really know? *Biochim Biophys Acta.* 1996;1287(1):1-28.
12. Baird PN, Santos A, Groves N, Jadresic L, Cowell JK. Constitutional mutations in the WT1 gene in patients with Denys-Drash syndrome. *Hum Mol Genet.* 1992;1(5):301-5.
13. Rey R. Anti-Mullerian hormone in disorders of sex determination and differentiation. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(1):26-36.
14. Tiker F, Yildirim SV, Barutcu O, Bagis T. Familial mullerian agenesis. *Turk J Pediatr.* 2000;42(4):322-4.
15. Klipstein S, Bhagavath B, Topipat C, Sasur L, Reindollar RH, Gray MR. The N314D polymorphism of the GALT gene is not associated with congenital absence of the uterus and vagina. *Mol Hum Reprod.* 2003;9(3):171-4.
16. Biason-Lauber A. WNT4 and sex development. *Sex Dev.* 2008;2(4-5):210-8.
17. Mericskay M, Kitajewski J, Sassoon D. Wnt5a is required for proper epithelial-mesencymal interactions in the uterus. *Development.* 2004;131(9):2061-72.
18. Carta L, Sassoon D. Wnt7a is a suppressor of cell death in the female reproductive tract and is required for postnatal and estrogen-mediated growth. *Biol Reprod.* 2004;71(2):444-54.
19. Stoler JM, Herrin JT, Holmes LB. Genital abnormalities in females with Bardet-Biedl syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;55(3):276-8.
20. Edwards JA, Gale RP. Camptobrachydactily: a new autosomal dominant trait with two probable homozygotes. *Am J Hum Genet.* 1972;24(4):464-74.
21. Johanson A, Blizzard R. A syndrome of congenital aplasia of the alae nasi, deafness, hypothyroidism, dwarfism, absent permanent teeth and malabsorption. *J Pediatr.* 1971;79(6):982.
22. Donohue WL, Uchida IA. Leprechaunism: a euphemism for a rare familial disorder. *J Pediatr.* 1954;45(5):505-19.
23. Kobayashi A, Behringer RR. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nat Rev Genet.* 2003;4(12):969-80.
24. Mittendorf R. Teratogen update:carcinogenesis and teratogenesis associated with exposure to diethylstilbestrol(DES) in utero. *Teratology.* 1995;51(6):435-45.
25. Senekjian EK, Potkul RK, Frey K, Herbst AL. Infertility among daughters either exposed or not exposed to diethylstilbestrol. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(3 Pt 1):493-8.
26. Christopoulos P, Gazouli M, Fotopoulou G, Creatsas G. The role of genes in the development of Mullerian anomalies. Where are we today? *Obst Gynecol Sur.* 2009;64(11):760-8.