

Univerzita Karlova
Lékařská fakulta v Plzni

Disertační práce

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni

Studijní program: Gynekologie a porodnictví

Reprodukční a psychosexuální aspekty ženských vrozených vývojových vad genitálu a jejich genetické souvislosti.

Reproductive and psychosexual aspects of female congenital malformations of the genital tract and their genetic context.

Disertační práce

Školitel:

MUDr. Marta Nováčková, Ph.D.

Gynekologicko-porodnická klinika UK 2. LF a FN Motol, Praha

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 25. 1. 2024

MUDr. Roman Chmel

Podpis:

Poděkování

Rád bych poděkoval mému otci za motivaci a podporu v osobním životě i v profesní, pedagogické a vědecko-výzkumné práci. Děkuji rovněž mé školitelce MUDr. Martě Nováčkové, Ph.D. za vedení a cenné připomínky k této disertační práci.

Obsah

	Strana
Použité zkratky	6
Abstrakt	7
Abstract	8
 Teoretická část	
I. Úvod	9
II. Embryologie a klasifikace vrozených vývojových vad pohlavních orgánů	11
III. Diagnostika vrozených vývojových vad pohlavních orgánů	20
IV. Historie, etiologie a genetické pozadí MRKHS	22
V. Orgánové anomálie u MRKHS	27
VI. Metody vytvoření neovaginy	30
A. Dilatační metody	30
B. Chirurgické metody	31
VII. Psychosexuální aspekty žen s MRKHS	38
VIII. Reprodukční aspekty MRKHS	41
 Empirická část	
1. Cíle studie a stanovené hypotézy	46
2. Metodika	47
3. Výsledky	51
4. Diskuze	58
5. Zhodnocení hypotéz	66
6. Silné a slabé stránky studie	68
7. Závěr a doporučení	69
8. Soupis bibliografických citací	70

Použité zkratky

AMH	anti-Müllerian hormone
CAIS	Complete androgen insensitivity syndrome
FGSIS	The Female Genital Self-image Scale; dotazník spokojenosti se vzhledem svého genitálu
FSD	Female sexual dysfunction; ženské sexuální dysfunkce
FSDS-R	The Female Sexual Distress Scale-Revised; revidovaný dotazník sexuálního distresu
FSFI	The Female Sexual Function Index; indexovaný dotazník ženských sexuálních funkcí
MRKHS	Syndrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser
UTx	Transplantace dělohy
WHOQOL-BREF	World Health Organisation Quality of Life - Brief Version; zkrácený dotazník Světové zdravotnické organizace o kvalitě života

Abstrakt

Cílem disertační práce byla retrospektivně-prospektivní analýza anatomického a funkčního efektu vytvoření neovaginy pomocí vaginoplastiky podle Vecchiettiho u žen se syndromem Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKHS). V rámci studie byla hodnocena zejména kvalita života, sexuality a zájem žen o mateřství. Studovaný soubor zahrnoval 70 žen s MRKHS, které byly operovány na Gynekologicko-porodnické klinice 2. LF UK a FN Motol v letech 2003-2022 a souhlasily s účastí ve studii. Kontrolní skupinu tvořily ženy odpovídající věkové kategorie bez vrozené vady pohlavních orgánů.

MRKHS vzniká na základě poruchy vývoje paramesonefrických (Müllerových) vývodů. Tato porucha vede k agenezi dělohy a horních dvou třetin pochvy. Ovaria jsou vyvinuta normálně, oogeneze probíhá obvyklým způsobem a tvorba ženských pohlavních hormonů rovněž. MRKHS je nejčastěji diagnostikován v období adolescence na podkladě primární amenorey v 15. roce života nebo kvůli nemožnosti koitálních sexuálních aktivit. U atypické formy MRKHS se mohou vyskytovat přidružené orgánové malformace renálního, skeletálního nebo kardiovaskulárního systému.

Disertační práce je rozdělena na teoretickou a empirickou část. V teoretické části jsou prezentovány současné znalosti o historii, etiologii a genetickém pozadí MRKHS, jeho diagnostice, možnostech vytvoření neovaginy a psychosexuálních, resp. reprodukčních aspektech plynoucích z ageneze dělohy a pochvy. Primárním cílem léčby žen s MRKHS je vytvoření neovaginy, která by měla být funkčně srovnatelná s pochvou zdravé ženy. Ke korekci vaginální ageneze se používají různé dilatační a chirurgické metody. Ageneze dělohy vylučuje možnost přirozené reprodukce. Mateřství mohou tyto ženy dosáhnout pouze cestou adopce, surrogátního mateřství nebo transplantace dělohy v kombinaci s metodami asistované reprodukce.

V empirické části disertační práce jsou nejdříve prezentovány cíle studie a studované hypotézy. Dále je zde popsána metodika a sběr dat a následně výsledky studie týkající se jak hodnocení anatomických, tak i funkčních (zejména sexuologických) parametrů, které byly objektivně kvantifikovány fyzikálními vyšetřovacími metodami a standardizovanými sexuologickými mezinárodními dotazníky. Parametry dotazníků kvality života i sexuality byly ve sledovaném souboru žen s MRKHS statisticky srovnatelné s kontrolní skupinou žen. Ženy s tímto syndromem mohou při optimálně indikované a načasované léčbě a vytvoření neovaginy v období psychosexuální zralosti žít kvalitní sexuální život.

Abstract

The aim of the dissertation was a retrospective-prospective analysis of the anatomical and functional effect of a neovagina creation using Vecchietti vaginoplasty, including the evaluation of quality of life, sexuality and interest in motherhood in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKHS). The study group included 70 women with MRKHS who underwent this surgery at the Department of Gynecology and Obstetrics, Second Medical Faculty, Charles University and University Hospital Motol in 2003-2022 and agreed with the participation in the study. The control group consisted of age-matched women without congenital anomalies of the genitals.

The cause of MRKHS with agenesis of the uterus and the upper two-thirds of the vagina is the incorrect development of the paramesonephric (Müllerian) ducts. The ovaries are normal, oogenesis proceeds as usual and the production of female sex hormones is also normal. MRKHS is detected during adolescence due to primary amenorrhea at the age of 15 or impossibility of sexual intercourse. In the atypical form of MRKHS, simultaneous malformations of the kidneys, skeleton and cardiovascular organ system may occur.

The dissertation is divided into theoretical and empirical parts. The theoretical part presents current knowledge about the history, etiology and genetic background of MRKHS, its diagnosis, the possibilities of neovagina creation, and psychosexual and reproductive consequences of the uterine-vaginal agenesis. The primary aim of treatment in women with MRKHS is to create a neovagina that should be functionally similar to the vagina of a healthy woman. Dilation and surgical methods are used to treat the vaginal agenesis. Uterine agenesis prevents natural reproduction. Motherhood can be achieved by adoption, surrogacy or uterus transplantation, the last two in combination with the methods of assisted reproduction.

In the empirical part of the dissertation, the study aims and hypotheses are mentioned. Furthermore, the methodology and data collection are presented, as well as the results of both anatomical and functional (particularly sexological) parameters. The results were objectively measured and quantified using physical examination and standardized quality of life and sexological questionnaires. The parameters of quality of life and sexuality were statistically comparable in both study and control groups. With optimal indication and timing of the neovagina creation surgery in psychosexually mature women, patients with MRKHS can have both normal quality of life and sexuality.

TEORETICKÁ ČÁST

I Úvod

Vrozené vady ženských pohlavních orgánů vznikají v embryonálním období. Některé jsou diagnostikovány po narození nebo v časném dětském věku, jiné jsou vzhledem k absenci klinických příznaků rozpoznány pozdě či dokonce zprvu i chybně až v období pohlavního dospívání nebo při pátrání po příčinách neplodnosti. Jedná se o abnormality vznikající poruchou splývání a kanalizace paramesonefrických vývodů na různých úrovních, a to izolovaně nebo v rámci mnohočetných anomálií. Některé z těchto vrozených vad kompromitují sexualitu, otěhotnění, těhotenství a mnohé aspekty sociálního života.

Tato disertační práce je věnována studiu žen se syndromem Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKHS), jehož výzkum, diagnostika i léčba jsou historicky spjaty s Gynekologicko-porodnickou klinikou 2. lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze již více než půl století. Jedná se o raritní syndrom vznikající na základě poruchy embryonálního vývoje paramesonefrických (Müllerových) vývodů, jejímž výsledkem je ageneze dělohy a proximálních dvou třetin pochvy. Vývoj vaječnicků není vzhledem k odlišnému embryonálnímu původu narušen, a proto sekundární pohlavní znaky žen s tímto syndromem jsou plně vyvinuty. Prevalence syndromu se pohybuje okolo 1:4500 a karyotyp je vždy ženský, 46 XX. Ageneze dělohy a pochvy resultuje v absolutní uterinní faktor infertility a koitální insuficienci. I přes zlepšování možností diagnostiky a rozvoj medicíny se v rámci diferenciální diagnostiky na tento syndrom pomyslí až v období pohlavního dospívání, kdy se manifestuje primární amenoreou (absence menstruace do 15. roku života dívky) nebo neúspěšnými pokusy o vaginální pohlavní styk. Existují dvě formy MRKHS – typická (typ I), charakterizovaná izolovanou uterovaginální agenezí, a atypická (typ II), u které jsou přítomny další orgánové malformace, zejména renálního, skeletálního a kardiovaskulárního systému.

Hlavním cílem gynekologické léčby pacientek s MRKHS je vytvoření neovaginy, umožnění párových koitálních aktivit a zvýšení kvality života. Metodou volby ve světě jsou nechirurgické dilatační metody. Pokud není zdlouhavá dilatační terapie úspěšná, resp. není-li v konkrétním případě vhodná nebo ženou akceptovatelná, přistupuje se k chirurgickému vytvoření neovaginy, tzv. vaginoplastice. K dispozici jsou různé operační metody a přístupy, přičemž každá technika s sebou přináší výhody i rizika.

Ageneze dělohy limituje reprodukční možnosti žen s MRKHS. V rámci experimentálních studií se zkoumá efektivita a bezpečnost dosažení mateřství pomocí transplantace děložního štěpu, která i přes svou technickou, organizační a v neposlední řadě i finanční náročnost a peri- a pooperační komplikace u příjemkyň i žijících dárkyň dělohy umožňuje ženám bez dělohy porodit biologicky a u žen s vlastními ovarii i geneticky vlastní dítě.

Disertační práce je retrospektivně-prospektivní studií žen s MRKHS, které na našem pracovišti v letech 2003-2022 podstoupily laparoskopicky asistovanou vaginoplastiku v modifikaci podle Vecchiettiho. V rámci sledování byla hodnocena chirurgická efektivita léčby. Pozornost byla věnována i zhodnocení pooperačních komplikací, compliance pacientek s dilatací pochvy, sexualitě, kvalitě života a postojům k dosažení mateřství.

II Embryologie a klasifikace vrozených vývojových vad pohlavních orgánů

Pohlaví plodu je sice geneticky determinováno již po oplození, ale základy pohlavních orgánů se do 7. týdne embryonálního vývoje vytváří u obou pohlaví identicky. Pohlavní dimorfismus se projeví vlivem maskulinizačních faktorů, přičemž pokud tento vliv chybí, vyvíjí se z indiferentního stavu ženské pohlavní orgány. Embryonální vývoj urogenitálního traktu ženského i mužského pohlavního systému souvisí s diferenciací zadního střeva, Müllerovými (paramesonefrickými) a Wolffovými (mesonefrickými) vývody. Vznik urogenitálního traktu je podmíněn správným morfologickým, genetickým a hormonálním vývojem.

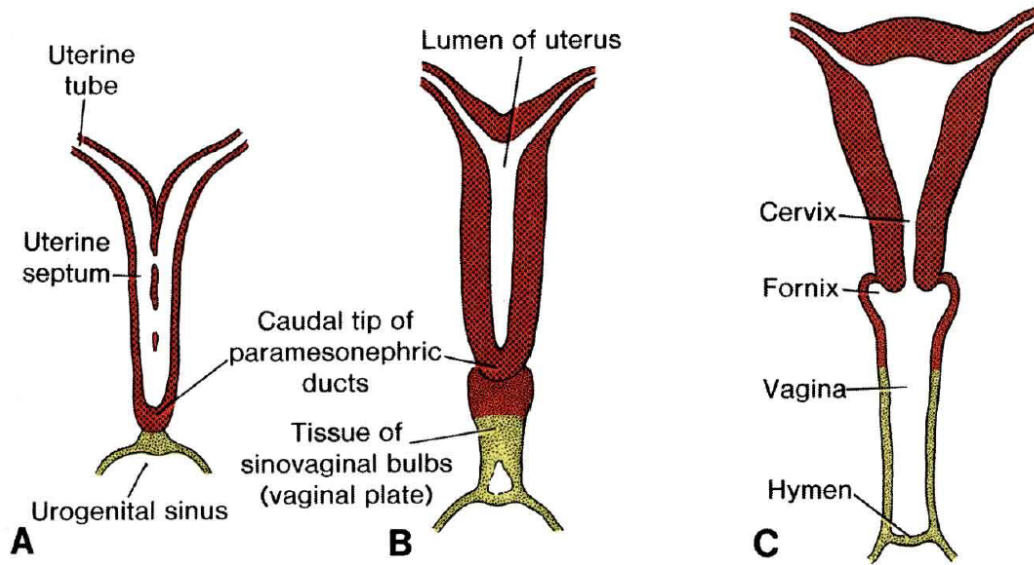
Gen SRY (sex determining region on Y chromosome) kóduje transkripční faktor, který spouští pohlavní diferenciaci gonády. Pokud je chromozom Y přítomen, gonáda se vyvíjí jako varle. Produkce AMH (anti-Müllerian hormone) ze Sertoliho buněk a tvorba testosteronu Leidigovými buňkami varlete vyvolá zánik buněk Müllerova vývodu a diferenciaci Wolffova vývodu na vývodné cesty mužského pohlavního systému. Ženský pohlavní systém vzniká naopak z Müllerových vývodů, z nichž bez přítomnosti AMH vznikají vejcovody, děloha a proximální část pochvy. Wolffovy vývody bez přítomnosti testosteronu zanikají a mohou přetrvávat jako rudimentární epoophoron a paraoophoron [Makiyan].

Wolffovy vývody jsou ontogeneticky starší a objevují se okolo 25. dne vývoje embrya. Z Wolffových vývodů rostou ureterální pupeny, které po dosažení metanefrogenního blastému indukují vznik ledvin. Koncem šestého týdne embryonálního vývoje (42. den) vznikají Müllerovy vývody, jejichž vodící strukturou jsou Wolffovy vývody. Blízký a částečně společný vývoj vylučovacího a pohlavního systému je důvodem, proč u řady syndromů mohou být současně přítomny vrozené vady obou soustav.

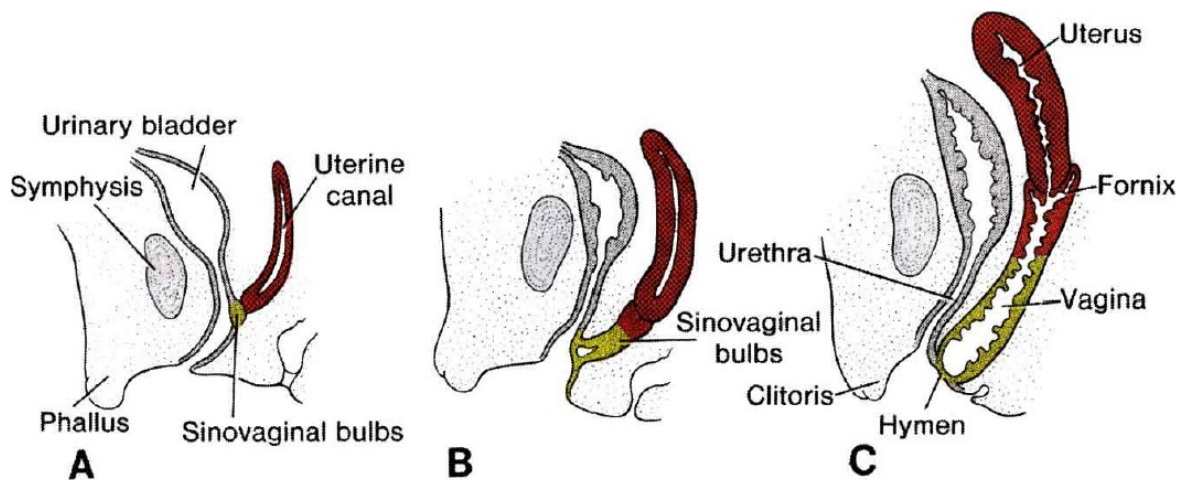
Na konci embryonálního období dosahují paramesonefrické vývody k entodermu urogenitálního sinu. Z kraniální části paramesonefrických vývodů vznikají vejcovody a kaudální část se spojuje a vytváří společný uterovaginální kanál. Na vývoji dělohy participuje také mezenchymální tkáň v okolí vývodů. Vagina vzniká zčásti splynutím Müllerových vývodů (její horní dvě třetiny) a z epitelu urogenitálního sinu (kaudální třetina a vestibulum vaginae). Pochva luminizuje následkem zániku centrálních buněk vaginální ploténky (obrázek 1 a 2). Z okolního mesenchymu se diferenciuje fibromuskulární část pochvy. Z tuberculum genitale, které leží ventrálně před sinus urogenitalis, se vytváří klitoris. Z plicae genitales vznikají malé stydké pysky a bulbus vestibuli. Z tori genitales vznikají velké stydké pysky.

Urogenitální sinus zůstává otevřen a tvoří vestibulum vaginae, do kterého ústí uretra, vagina a glandulae vestibulares majores. Na hranici vestibulum vaginae (ze sinus urogenitalis) a pochvy (z Müllerových vývodů) se nachází hymen. Kompletní vývoj dělohy, vejcovodů a pochvy včetně jejich průchodnosti je dokončen v 18. týdnu fetálního vývoje (obrázek 3) [Sadler].

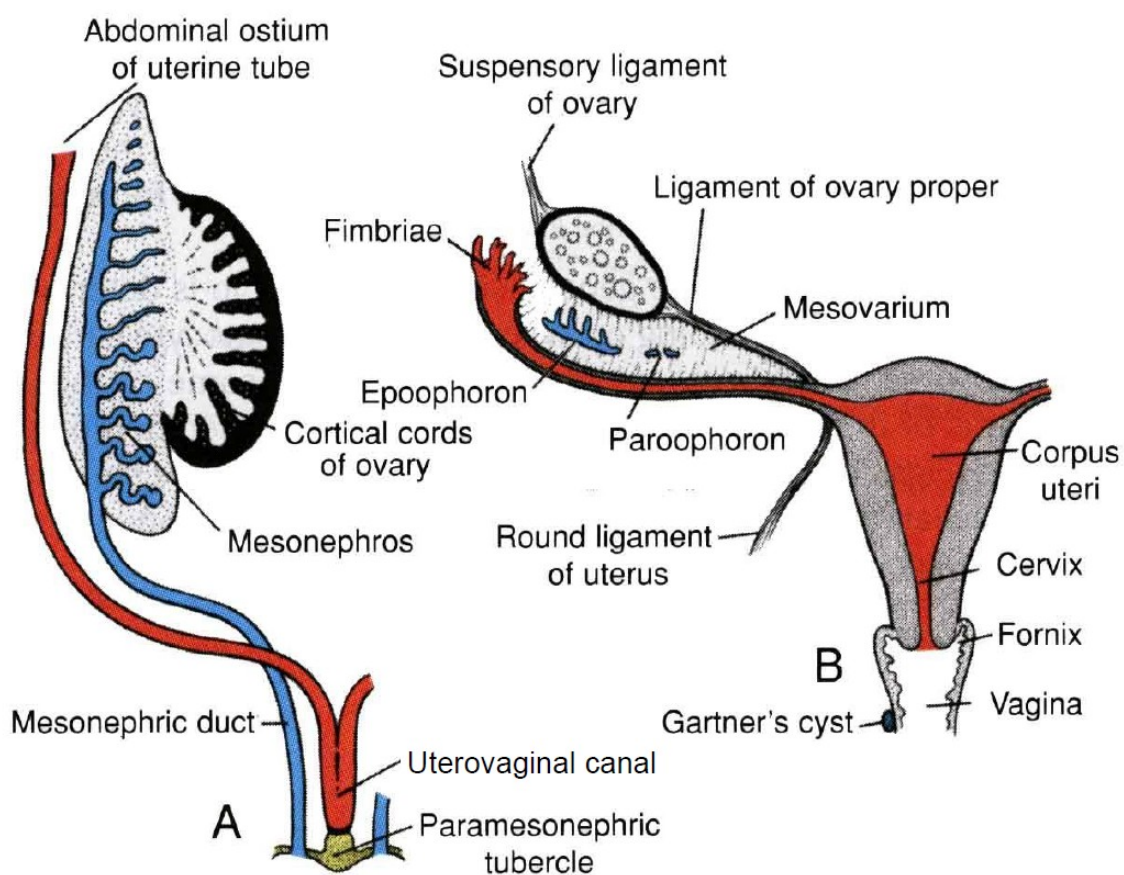
Organogeneze urogenitálního systému je komplexním procesem, který je ovlivněn genetickými, chemickými a mechanickými vlivy a jejich správným načasováním. Na každé úrovni vývoje pohlavních orgánů hrozí riziko vzniku vrozené vývojové vady. Fenotyp daného pohlaví nemusí v případě některých vad korelovat s genotypem. Vrozené vývojové vady jsou odchylky od normy spojené s tvarovými, resp. funkčními poruchami jednotlivých orgánů. Pro pochopení principu vrozených vývojových vad je nutné používání správného názvosloví. Ageneze znamená úplnou nepřítomnost orgánu. Aplazie představuje chybění orgánu se zachováním jeho rudimentu. Hypoplazie je neúplné vyvinutí orgánu, který je menší a nedosahuje fyziologické velikosti. Při atrézii nedojde k vytvoření lumen. Dystopie je uložení orgánu na jiném než obvyklém místě, zpravidla však bez vlivu na jeho funkci.



Obrázek 1 – Vývoj dělohy a pochvy z paramesonefrických vývodů a urogenitálního sinu (převzato ze Sadler TW. Langman's medical embryology. 11th Edition, 2010, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.)



Obrázek 2 – Sagitální pohled na vývoj dělohy, pochvy a vztah k uropoetickému traktu (převzato ze Sadler TW. Langman's medical embryology. 11th Edition, 2010, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.)



Obrázek 3 – Paramesonefrické a mesonefrické vývody v období vývoje ženských pohlavních orgánů (převzato ze Sadler TW. Langman's medical embryology. 11th Edition, 2010, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.)

Klasifikace vrožených vývojových vad

Dělení vrožených vývojových vad ženského pohlavního systému není jednotné a může se členit například podle mechanismu poruchy embryonálního vývoje [Hořejší].

1. Horizontální vrožené vady (gynatrémie)

- a. Hymenální atřezie
- b. Aplazie distální části pochvy
- c. Transverzální vaginální septum
- d. Atrézie děložního hrdla
- e. Vaginální aplazie

2. Vertikální vrožené vady

- a. Jednoplášťové vady
 - i. Uterus subseptus
 - ii. Uterus septus
- b. Dvouplášťové vady
 - i. Uterus arcuatus
 - ii. Uterus unicornis
 - iii. Uterus bicornis
 - iv. Uterus bicorporeus unicollis
 - v. Uterus duplex (bicorporeus bicollis)
 - vi. Uterus duplex cum vagina septa
 - vii. Uterus duplex cum vagina duplice (didelphys)

3. Kombinované vady

- a. Syndrom inkompletního zdvojení vnitřních rodidel

4. Ageneze dělohy a pochvy (syndrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser)

1. Horizontální vývojové vady (gynatrémie)

Gynatrémie jsou poruchy průchodnosti odvodných pohlavních cest. Diagnostikovány by měly být již v novorozeneckém věku. Typickým znakem gynatrémie je absence hlenu v rodidlech novorozence či klenoucí se kulovitý útvar v poševním vchodu s čirým obsahem (mukokolpos). Pokud se neprojeví pod obrazem mukokolpos v novorozeneckém období, bývají tyto vady klinicky němé až do období pohlavního dospívání, kdy se manifestují na podkladě retence menstruační krve na různých úrovních. Správně načasovaná a provedená

chirurgická intervence vede k zajištění odtoku retinované menstruační krve, přičemž se zpravidla jedná o definitivní řešení [Hořejší].

Hymenální atrézie se projevuje kompletní obstrukcí poševního vchodu uzavřenou panenskou blánou. Dívka s hymenální atrézií má v období puberty cyklické bolesti v podbříšku, které se každý měsíc zesilují. Jsou způsobeny dilatací pochvy (hematokolpos), resp. dělohy (hematometra) retinovanou krví při kryptomenoree. Objem retinované krve může dosáhnout až 2 litrů [Ben Temime et al.]. Dalším symptomem může být retence moči z útlaku močového měchýře dilatovanou pochvou naplněnou krví. Rektoabdominální palpací lze vyhmatat pružný tumor distálně dosahující do dolní části pochvy, který se dorsálně vyklenuje směrem do rekta a kraniálně v závislosti na objemu dosahuje do různé výše podbříšku. Hymen se při vyšetření vyklenuje a typicky promodrává. Hymenální atrézie se léčí v pubertě incizí atretického hymenu. Jeho restenóza je po operaci vzácná [Chubanovová et al.].

Aplazie distální části pochvy je klinicky podobná hymenální atrézii. Absentuje dolní segment pochvy, který je nahrazen fibrózní tkání. Rektoabdominálním vyšetřením lze zjistit klinický nález velmi podobný hymenální atrézii, ale bez vyklenutí panenské blány. Ultrazvukové vyšetření prokazuje fibrózní tkáň mezi distální částí hematokolpos a hymen. Kolpostomie umožní evakuaci krve a sutura okrajů sliznice dolního pólu hematokolpos k okraji hymenu zabrání vzniku stenózy poševního vchodu [Hobzová et al.].

Vzácnou vadou je **transversální vaginální septum** s parciálním hematokolpos. Obvykle se projeví v období puberty bolestmi v podbříšku či retencí moči. Zevní genitál dívek s touto diagnózou má normální vzhled, vaginální vchod je prostupný, vaginoskopem nalezneme stop v různé výšce pochvy. Per rektum je hmatný pružný útvar tvořený hematometrou. Diagnózu potvrdí ultrazvukové vyšetření a magnetická rezonance. Během chirurgického výkonu je provedena incize septa, evakuován hematokolpos a poté dokončena kompletní excize septa. Přemostění pruhu excidované tkáně sliznicí pochvy je nutné k zabránění vzniku stenózy [Brander et al.].

Cervikální atrézie a **vaginální aplazie** jsou raritními vrozenými vadami. Děloha je vytvořena, avšak děložní hrdlo je neprůchodné a pod ním chybí pochva. Proto se menstruační krev hromadí v děložní dutině. Klinicky se tento stav projeví bolestí. Diagnóza je stanovena ultrazvukem a doplněna magnetickou rezonancí. Terapie je chirurgická, volba metody je vysoce individuální. Dříve byla léčebnou metodou volby hysterektomie, dnes jsou

preferovány záchovné výkony s hysterotomií, kanalizací děložního hrdla a následným napojením na neovaginu, která je vypreparována v rektovesikálním prostoru. Častou komplikací jsou pooperační stenózy nově vytvořeného děložního hrdla a pochvy [Hořejší, Liu H et al. 2023].

2. Vertikální vrozené vady pohlavních cest

Tyto anomálie vznikají poruchou splývání Müllerových vývodů. Dělí se na vady jednoplášťové (uterus subseptus, uterus septus) a dvouplášťové. Jednoplášťové vady se diagnostikují a léčí hysteroskopicky. Děloha má zevně normální tvar, ale děložní dutinu dělí septum. Dvouplášťové vady mají odlišný zevní tvar dělohy. Vady menšího rozsahu jsou často asymptomatické a zjištěné jen náhodně. Při větším rozsahu mohou komplikovat otěhotnění a průběh těhotenství [Kim et al.].

3. Kombinované vady

Syndrom inkompletního zdvojení vnitřních rodidel je kombinací vady horizontální a vertikální. Vzniká poruchou dolní části jednoho z Wolffových vývodů, když se nevytvoří ureterální pupen a na postižené straně tak nevznikne ledvina a ureter. Jelikož Wolffovy vývody jsou vodící strukturou pro Müllerovy vývody, nesplývá jeden Müllerův vývod s druhým a na postižené straně se nenapojí na sinus urogenitalis. Různé stupně syndromu inkompletní duplicity se mohou projevit jako hemihematokolpos, hemihematometra nebo hematometra v rudimentárním děložním rohu. Solitární ledvina bývá obvykle kompenzačně zvětšená. Při jednostranné retenci menstruační krve se vada manifestuje cyklickými bolestmi břicha a hmatným tumorem v podbřišku. Dívka však z nepostižené strany normálně menstruuje a nesprávně provedené (či neprovedené) gynekologické vyšetření může vést k diagnostickému omylu. Ke gynekologickému vyšetření se dívka s inkompletní duplicitou a atrézií pohlavních cest obvykle dostaví až v odstupu měsíců či roku po menarche pro bolesti v podbřišku, retenci moči nebo tumor v malé pánvi. Kauzální léčba je chirurgická a podle typu vady se operace provádí transvaginálně, laparoskopicky nebo laparotomicky. Terapie hemihematokolpos spočívá v resekci přepážky (stěny dilatované pochvy). Hemihysterektomie je indikována při retenci menstruační krve v rudimentárním děložním rohu či nedostatečné drenáži menstruační krve z jedné z děloh [Hořejší].

VCUAM klasifikace

Klasifikace vrožených vývojových vad ženského genitálu vychází částečně z VCUAM klasifikace z roku 2005 (tabulka 1) [Oppelt, Renner et al. 2005]. Zkratka vznikla z počátečních písmen anglických výrazů gynekologických orgánů (vagina, cervix, uterus, adnexa, additional malformations). V současnosti jsou vrožené vady dělohy, cervixu a pochvy klasifikovány také podle doporučení ESHRE/ESGE z roku 2013 (tabulka 2).

Tabulka 1 – VCUAM klasifikace vrožených vývojových vad ženského genitálu (2005)

VCUAM klasifikace	
Vagina (V)	0 – Normální 1a – Parciální hymenální atrezie 1b – Kompletní hymenální atrezie 2a – Inkompletní vaginální septum 2b – Kompletní vaginální septum 3 – Stenóza introitu 4 – Hypoplazie 5a – Unilaterální atrezie 5b – Kompletní atrezie S1, S2, S3 – Urogenitální sinus C – Kloaka
Cervix (C)	0 – Normální 1 – Zdvojený cervix 2a – Unilaterální atrezie/aplazie 2b – Bilaterální atrezie/aplazie
Uterus (U)	0 – Normální 1a – Uterus arcuatus 1b – Uterus septus 1c – Uterus subseptus 2 – Uterus bicornis 3 – Hypoplazie dělohy 4a – Unilaterální rudiment dělohy 4b – Bilaterální rudiment dělohy
Adnexa (A)	0 – Normální 1a – Unilaterální tubární malformace, normální ovaria 1b – Bilaterální tubární malformace, normální ovaria 2a – Unilaterální hypoplazie, proužkovité gonády 2b – Bilaterální hypoplazie, proužkovité gonády 3a – Unilaterální aplazie 3b – Bilaterální aplazie
Associated Malformation (M)	0 – Žádné R – Renální systém S – Skeletální systém C – Kardiovaskulární systém N – Nervový systém

Tabulka 2 – ESHRE/ESGE klasifikace vrožených vad ženského pohlavního systému (2013)



**ESHRE/ESGE classification
Female genital tract anomalies**



Uterine anomaly		Cervical/vaginal anomaly	
<i>Main class</i>	<i>Sub-class</i>	<i>Co-existent class</i>	
U0	Normal uterus	C0	<i>Normal cervix</i>
U1	Dysmorphic uterus a. T-shaped b. Infantilis c. Others	C1	<i>Septate cervix</i>
		C2	<i>Double 'normal' cervix</i>
		C3	<i>Unilateral cervical aplasia</i>
U2	Septate uterus a. Partial b. Complete	C4	<i>Cervical aplasia</i>
U3	Bicorporeal uterus a. Partial b. Complete c. Bicorporeal septate	V0	<i>Normal vagina</i>
U4	Hemi-uterus a. With rudimentary cavity (communicating or not horn) b. Without rudimentary cavity (horn without cavity/no horn)	V1	<i>Longitudinal non-obstructing vaginal septum</i>
		V2	<i>Longitudinal obstructing vaginal septum</i>
U5	Aplastic a. With rudimentary cavity (bi- or unilateral horn) b. Without rudimentary cavity (bi- or unilateral uterine remnants/aplasia)	V3	<i>Transverse vaginal septum and/or imperforate hymen</i>
		V4	<i>Vaginal aplasia</i>
U6	Unclassified malformations		

Převzato z Grimbizis GF, Gordts S, Di Spiezio Sardo A et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. *Gynecol Surg* 2013;10(3):199-212.

III Diagnostika vrozených vývojových vad pohlavních orgánů

Správné a včasné stanovení diagnózy vrozené vývojové vady ženského pohlavního systému je základním předpokladem optimálního léčebného managementu. Anatomické odchylky na všech úrovních pohlavního traktu mohou narušit reprodukční potenciál ženy a negativně ovlivnit kvalitu života. Vrozené vady ženských pohlavních orgánů jsou raritní a jejich prevalence je obtížně zhodnotitelná. Standardní diagnosticko-terapeutický postup je podmínkou úspěšné léčby [Grimbizis et al.]. Kvalitně odebraná anamnéza, precizní gynekologické vyšetření a využití moderních zobrazovacích metod jsou jeho nepostradatelnými součástmi. Fyzikální gynekologické vyšetření posuzuje anatomii zevního genitálu a vaginálního introitu. Pomocí vaginoskopie se zjistí prostupnost pochvy a vzhled děložního hrdla. Transabdominální ultrazvukové vyšetření prováděné s naplněným močovým měchýřem pacientky potvrzuje přítomnost a vzhled dělohy a ovarií. V nejasných případech pomáhá stanovení diagnózy vyšetření magnetickou rezonancí. Zlatým standardem diagnostiky MRKHS však zůstává ultrazvukové vyšetření [Rall et al. 2021, Herlin et al. 2020].

A. Anamnéza a fyzikální vyšetření

Odběr anamnézy je založen na informaci o věku v době menarche a pravidelnosti, délce a intenzitě menstruačního cyklu. V případě absence menstruačního krvácení v 16. roce života dívky je nutné pátrat po příčině primární amenorey. Gynekologické vyšetření začíná zhodnocením somatosexuálního vývoje, následuje aspekce zevních rodidel a vyšetření vaginoskopem, resp. v gynekologických zrcadlech, které pomáhá odhalit vaginální, resp. cervikální anomálie (aplazie, vaginální septum, vady hymenu a jiné). Transvaginální palpaci nebo u virgo pacientek vyšetřením per rektum lze vyhmatat dělohu nebo detekovat její absenci, u gynatrézií lze v místě pochvy nebo kraniálně od ní vyhmatat pružný kulovitý tumor.

B. Zobrazovací metody

Transabdominálním nebo transperineálním vyšetřením potvrdí erudovaný ultrasonografista absenci dělohy, resp. vrozené vady děložního těla a hrdla. Mezi hlavní výhody ultrazvukového vyšetření patří dynamické sledování nálezu v čase, měření velikosti orgánu/tumoru a možnost srovnání uložených snímků. 3D ultrazvukové vyšetření přináší de facto identickou informaci jako magnetická rezonance. Magnetická rezonance pomáhá

upřesnit diagnózu a odhalit přidružené kongenitální anomálie jiných orgánových soustav. Vyšetření počítačovou tomografií se kvůli radiační zátěži nedoporučuje.

C. Endoskopie

Laparoskopie umožňuje přímou vizualizaci orgánů břišní dutiny. Hysteroskopie poskytuje možnost prohlédnout děložní dutinu a využívá se při podezření na jednoplášťové vady dělohy, zejména při diagnostice příčin neplodnosti. Endoskopické metody nejsou metodou první volby, ale měly by být provedeny v případě diagnostických rozpaků.

D. Hormonální profil

U vrozených vad vývodných pohlavních cest nejsou ovaria nijak postižena a produkují ženské steroidní hormony. Hormonální profil a reakce na hormonální stimulaci při asistované reprodukci se u žen s MRKHS neliší od populace neplodných žen s vlastní dělohou [Friedler et al.].

IV Historie, etiologie a genetické pozadí MRKHS

Historické zmínky o vrozených vývojových vadách ženských rodidel se datují již do pátého století před naším letopočtem, kdy Hippokrates popsal membranózní obstrukci pochvy. V 16. století zmínil italský anatom Realdo Colombo ve své monografii o vzácných anatomických úkazech případ ženy s „vulva rara“. Této ženě chyběla děloha a část pochvy a stěžovala si na bolest při pohlavním styku [Patnaik et al.].

Ageneze dělohy a pochvy pod obrazem syndromu, který v současnosti nese eponymum po čtyřech nejvýznamnějších vědcích participujících na jeho výzkumu, byla vědecky popsána až v průběhu 19. století. V roce 1829 August Franz Josef Karl **Mayer** studoval typy duplicít dělohy na základě jím provedených autopsií zemřelých žen. Mayer popsal případ ženy s nevyvinutou dělohou, chybějící pochvou a vrozenými vadami uropoetického systému a srdce, tedy to, co je dnes nazýváno MRKHS typu II. Český rodák a vídeňský anatom Carl Freiherr von **Rokitansky** popsal případ ženy s rudimentární dělohou, uzavřenou pochvou, ale s normálními vaječníky. Stav označil jako „uterus bipartitus rudimentarius solidus cum vagina solida“. Hermann **Küster** v roce 1910 shrnul tehdejší znalosti o této vrozené vadě a popsal i další orgánové anomálie spojené s tímto syndromem. Byl také prvním lékařem, který toto onemocnění odhalil u žijící ženy s bolestmi v podbříšku a děložní rudimenty, které bolest způsobovaly, chirurgicky odstranil. Poslední z vědců, jehož jméno nese eponymum syndromu, Georges Andre **Hauser**, publikoval v roce 1961 přehledový článek s definicí a klasifikací tohoto raritního syndromu [Patnaik et al.].

Mezi nejvýraznější osobnosti na poli léčby MRKHS patřil ve druhé polovině 20. století italský gynekolog Giuseppe **Vecchiatti**, který v roce 1965 prezentoval vlastní techniku chirurgického vytvoření neovaginy v ortotopické pozici mezi močovým měchýřem a rektum. Laparoskopická modifikace původně laparotomické Vecchiattiho techniky patří v současnosti k nejpoužívanějším metodám chirurgického vytvoření neovaginy ve specializovaných centrech v Evropě.

V roce 1917 popsal Engstad výskyt uterovaginální ageneze u jednoho z 5000 novorozenců ženského pohlaví. Tuto na tehdejší dobu velmi přesnou prevalenci odhadl na základě osobních zkušeností s devíti pacientkami, které ve své lékařské praxi vedl [Engstad]. V roce 1949 publikovali další autoři obdobný odhad prevalence (1:4000) na základě vlastních zkušeností s léčbou 100 žen s MRKHS [Bryan et al.].

První národní studie hodnotící prevalenci MRKHS byla provedena v roce 2001 ve Finsku, kde byla podle dat z celostátních registrů zjištěna prevalence 1:4961 [Aittomaki et al.]. Stejně retrospektivní analýzy využila i dánská studie [Herlin et al. 2016], která vycházela z registru ambulantních vyšetření a hospitalizací v Dánsku. Do analýzy byly zahrnuty ženy narozené v letech 1974-1996. V tomto období se v Dánsku narodilo 687 517 dívek, přičemž MRKHS byl zjištěn u 138 z nich, což odpovídá prevalenci 1:4982. Prevalenční populační studie z jiných kontinentů než Evropy nebyly dosud provedeny, a proto není jisté, zda se výskyt MRKHS u lidských ras liší. Byly však publikovány studie o zastoupení typické a atypické formy MRKHS a to nejen v Evropě, ale i v Číně [Herlin et al. 2016, Deng et al., Chen et al. 2021].

Příčina vzniku MRKHS není známá. Vzhledem k pestrosti fenotypových projevů syndromu se však předpokládá širší spektrum genetických variant. Ačkoliv je většina případů sporadická, familiární výskyt tohoto syndromu inicioval myšlenku, že se může jednat o monogenně podmíněný syndrom. Opakovaný výskyt MRKHS v rodinách může být vysvětlen autozomálně dominantní dědičností s neúplnou penetrací a variabilní expresivitou [Ledig et al.]. Dánští autoři provedli rešerši článků o výskytu MRKHS v rodinách. Zjistili, že z celkového množství 67 rodin, ve kterých se syndrom vyskytl, byl u 50 % rodin nalezen více než jeden příbuzný s orgánovými komorbiditami typickými pro MRKHS [Herlin et al. 2014]. Výsledky studie z roku 2017 odhalily výskyt přidružených vrozených vad v osmi (14 %) z celkových 58 rodin probandek s MRKHS [Williams et al.].

Absolutní uterinní faktor infertility neumožňuje ženám s MRKHS přirozenou reprodukci a tedy potenciální výzkum možného vertikálního přenosu je omezen pouze na ženy (a jejich potomky), které podstupují léčbu sterility metodami asistované reprodukce (v rámci surrogátního mateřství nebo v přípravě na transplantaci dělohy).

Genetické testování se v minulosti zaměřilo na kandidátní geny, u kterých byl znám vliv na formaci pohlavního systému. V etiologii MRKHS byl zkoumán vliv AMH a jeho receptorů, ale kauzalita prokázána nebyla [Oppelt, Strissel et al. 2005]. Další studie se zaměřily na geny skupiny HOX a WNT, které mají ústřední význam ve vývoji urogenitálního systému a sexuální diferenciaci. Přesvědčivá spojitost s etiopatogenezí MRKHS nebyla však ani u těchto genů odhalena, ač v některých případech se jejich varianty částečně podílejí na jeho vzniku [Herlin et al. 2020].

Moderní vyšetřovací metody typu chromozomální microarray umožnily testovat variabilitu počtu kopií genů v rámci celého genomu. Dosud byly u pacientek s MRKHS identifikovány různé opakovaně se vyskytující varianty genů na chromozomech 1q21.1, 16p11.2, 17q12 a 22q11.21 (p – krátké raménko chromozomu; q – dlouhé raménko chromozomu). Souvislost genů RBM8A, LHX1, HNF1B a TBX1, které se nacházejí na těchto chromozomech, s etiopatogenezí MRKHS je stále předmětem výzkumu [Herlin et al. 2020].

Pokroku v pátrání po etiologii MRKHS napomohlo sekvenování genomu (Next-Generation Sequencing). Studie čínských autorů z roku 2019 prezentovala výsledky sekvenování genomu u dívek s MRKHS a jejich rodičů [Pan et al. 2019]. Autoři zjistili opakující se varianty genů BAZ2B, KLHL18, PIK3CD, SLC4A10 a TNK2, ale vzhledem k heterogenitě syndromu byli ke stanovení konečného verdiktu rezervovaní a doporučili pokračovat ve zkoumání těchto genů. Ve stejném roce provedli dánští vědci sekvenování exomů u tří generací jedné rodiny, které spojovaly dvě sestřenice s MRKHS a jednostrannou agenezí ledviny a dva mužští příbuzní s renální agenezí. Tato studie prokázala variantu v genu GREB1L, který způsobuje bilaterální poruchy vývoje ledvin a agenezi dělohy [Herlin et al. 2019]. Tento závěr podpořil i belgicko-francouzský tým vědců, který provedl sekvenování ve čtyřech rodinách s MRKHS [Jacquinet et al.]. Na základě uvedeného výzkumu se ukazuje, že GREB1L je prvním objeveným kauzálním genem asociovaným s MRKHS typu II.

Recentní studie zkoumala 111 pacientek s MRKHS a zaměřila se na výzkum 72 kandidátních genů [Mikhael et al.]. Systematickou rešerší a výzkumem byl okruh genů zúžen na 10: šest genů, které byly identifikovány na myších modelech (WNT4, LAMC1, RARA, HOXA10, PAX2, WNT9B) a čtyři geny, které byly objeveny u žen s MRKHS (TBX6, SHOX, MMP14, LRP10). Všechny výše zmíněné geny participují v různých fázích diferenciaci a splývání Müllerových vývodů a jsou předmětem dalšího výzkumu.

Vybrané lokusy na chromozomech a zkoumané kandidátní geny:

1q21.1

Na dlouhém raménku chromozomu číslo 1 (1q21.1) se nachází gen **RBM8A**, který kóduje Y14 protein zodpovědný za diferenciaci oocytů a determinaci primordiálních zárodečných buněk. Tento gen byl sekvenován u pacientek s MRKHS, u pacientek s gonadální dysgenézí i u pacientů s TAR syndromem (trombocytopenia-absent radius) [Tewes et al.].

1p31-1p35

Gen **WNT4** (lokus 1p31-1p35) hraje roli v diferenciaci Müllerových vývodů v průběhu embryogeneze, ovlivňuje formaci ženských pohlavních orgánů a zabraňuje vzniku varlat. Mutace genu způsobuje záměnu leucinu za prolin na pozici 12. To způsobuje pokles hladin beta-katetinu uvnitř buněk a současně vede k inhibici enzymů steroidogeneze. Studie na myších s knock-out genem WNT4 ukázaly kompletní absenci Müllerových vývodů a virilizaci kvůli nadměrné expresi enzymů uplatňujících se v biosyntéze androgenů. Studie dívek s primární amenoreou, abnormalitami Müllerových vývodů a současnými projevy hyperandrogenismu (zvýšený sérový testosteron, akné, hirsutismus) prokázaly spojitost s poruchou WNT4 genu [Philibert et al.]. Vliv WNT4 genu byl také popsán v rámci karcinogeneze různých nádorových onemocnění [Yang et al.].

7p15.3

Geny z rodiny **HOX** mají roli ve formaci Müllerových vývodů. Navzdory jejich ústřední pozici v organogenezi ženských pohlavních orgánů byl jejich podíl na vzniku MRKHS zpochybněn. Varianty těchto genů (mutace) byly popsány pouze u malého počtu žen s agenezí dělohy a pochvy [Fontana et al.].

16p11.2

TBX6 gen, který se nachází na chromozomu 16, ovlivňuje diferenciaci paraaxiálního mesodermu. Varianty tohoto genu bývají spojeny s abnormalitami Müllerových vývodů a skeletálního systému (zejména skoliózou), přičemž tato spojitost byla prokázána na myších modelech a u žen s MRKHS [Tewes et al.].

17q12

Myším s knock-out **LHX1** genem chybí děloha a vejcovody, chybí epiteliální výstelka a mesenchymální tkáň urogenitálního traktu (včetně ledvin), přičemž ovaria jsou vyvinuta a nevykazují žádnou patologii. LHX1 gen a jeho varianta byla popsána u MRKHS typu II s unilaterální agenezí ledviny. Tento gen ovlivňuje i formaci centrálního nervového systému a jeho mutace byly popsány u vzácných případů MRKHS s mírnou formou mentální retardace [Williams et al.].

HNF1B gen se účastní formování Müllerových vývodů, ale je exprimován i v ledvinách, játrech a pankreatu. Byly popsány případy pacientek s vrozenými vadami dělohy a současnými renálními abnormalitami (cysty) a early-onset diabetes mellitus, přestože u MRKHS mutace v tomto genu prokázána nebyla [Cheroki et al.].

17q21

Sekvenování genomu 11 pacientek s MRKHS sice neprokázalo mutace v genu **WNT9B**, ale v experimentálních studiích bylo objeveno, že u myši s knock-out genem WNT9B nevzniká děloha a horní část pochvy, přičemž vaječníky jsou vytvořené. Toto koreluje s klinickým obrazem MRKHS. Gen WNT9B se nachází na chromozomu 17 a je zodpovědný za vývoj mesonefrických vývodů, metanefrogenních tubulů a finální elongaci a fúzi kaudálních částí Müllerových vývodů [Ravel et al.].

22q11.21

Variety genů exprimovaných na chromozomu 22 byly popsány u pacientky s agenezí dělohy a znaky DiGeorgeova syndromu (srdeční vady, hypokalcémie, imunodeficience, poruchy chování a řeči). Změny v genu **TBX1** jsou pravděpodobnou příčinou tohoto syndromu. V regionu 22q11.21 však byly popsány i varianty jiných genů, které by mohly hrát roli v etiopatogenezi MRKHS [Dell'Edera et al.].

V Orgánové anomálie u MRKHS

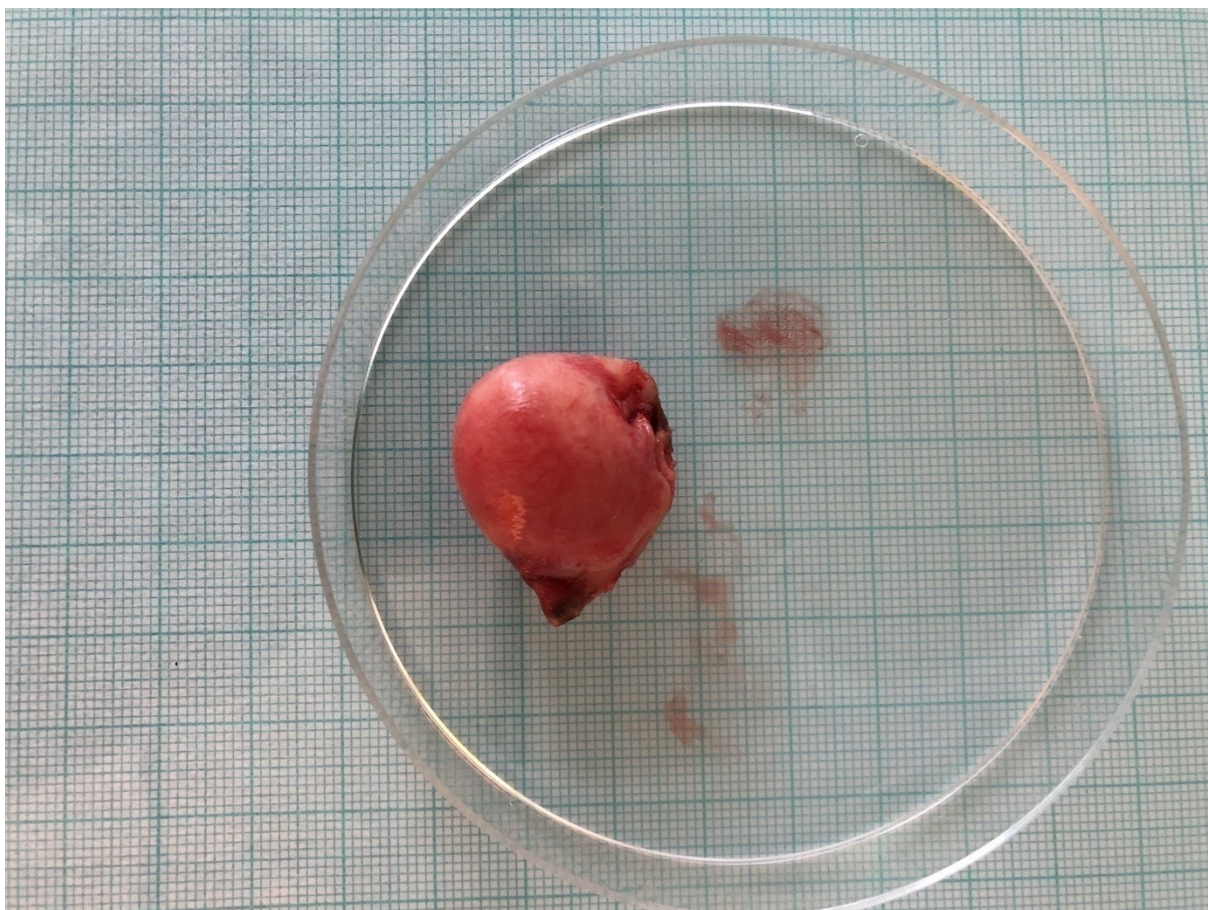
MRKHS je druhou nejčastější příčinou primární amenorey po gonadální dysgenezi [Chmel Jr et al. 2019, Kapczuk et al. 2021]. Ovaria jsou normálně vyvinuta, produkují pohlavní hormony a sekundární pohlavní znaky se neliší od zdravé ženské populace. Zevní genitál je ženského typu, ale chybí děloha a proximální dvě třetiny pochvy. Embryonálním základem distální třetiny pochvy je sinus urogenitalis. V poševním vchodu bývá vyvinuta tzv. vaginální jamka (vaginal dimple), která končí 0,5-3 cm proximálně od úrovně hymen. U některých žen s MRKHS mohou být přítomny děložní rudimenty tvořené fibromuskulární tkání z hladké svaloviny (obrázek 4). V děložních rudimentech se může nacházet funkční endometrium, které vlivem bifázického ovariálního cyklu podléhá změnám jako u menstruačního cyklu zdravé ženy [Preibsch et al.]. To může vyvolat bolesti v podbříšku a v kontextu s teorií retrográdní menstruace může být i příčinou vzniku endometriózy u těchto žen [Steinmacher et al.]. V rudimentech dělohy se mohou vytvořit myomatózní uzly, někdy i s torzí a nekrózou (obrázek 5) [Hricko et al.].

Ovaria jsou u žen s MRKHS uložena zpravidla kraniolaterálně mimo oblast malé pánve. Atypické uložení ovarii je podmíněno poruchou vývoje vejcovodů. Vaječníky mají normální endokrinní funkci, probíhá v nich oogeneze i ovulace. Morfologické anomálie ovarii se vyskytují u 5-10 % případů [Oppelt et al. 2012]. Kazuisticky byly popsány i tumory vaječníků či syndrom polycystických ovarii [Miao et al.]. U fenotypově podobného syndromu testikulární feminizace s úplnou necitlivostí k androgenům (CAIS – complete androgen insensitivity syndrome) jsou přítomny dysgenetické gonády (varlata) uložené v břišní dutině, inguinálním kanále nebo velkých stydkých pyscích. Dysgenetické gonády jsou spojeny s rizikem malignizace, a proto se mají chirurgicky odstranit [Kosti et al.]. Jedinec s CAIS je fenotypicky ženou, ale s karyotypem 46, XY.

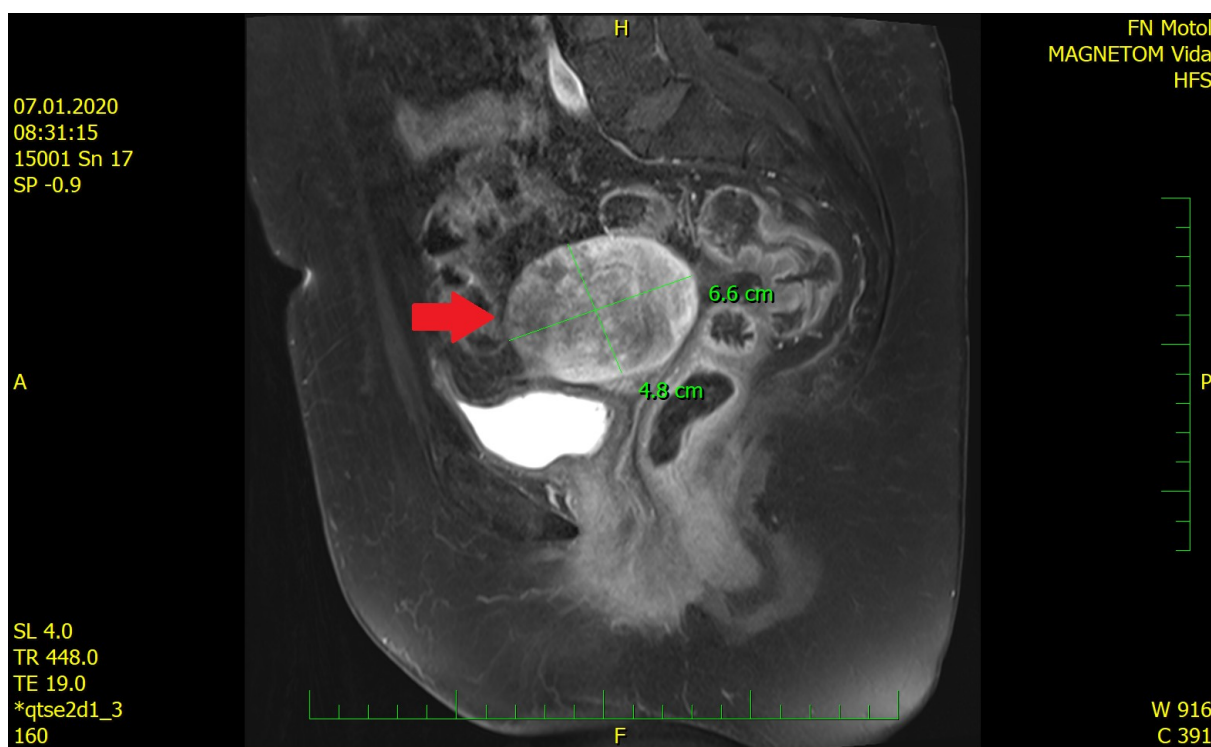
MRKHS typu II je spojen s anomáliemi některých jiných orgánových soustav. V evropské populaci se jedná nejčastěji o konkomitantní vrozené vady ledvin (až v 40 %), což souvisí s blízkým embryonálním původem uropoetického a genitálního traktu. Nejčastěji se vyskytuje unilaterální ageneze, dystopie, hypoplazie či podkovovitá ledvina [Oppelt et al. 2006]. Nižší prevalence renálních anomálií a vyšší výskyt skeletálních vad v souboru čínských žen s MRKHS může podporovat spekulaci o rasově podmíněné fenotypové odlišnosti tohoto syndromu [Deng et al.].

Mezi anomálie skeletálního systému (v 10-40 %) patří zejména malformace páteře, obličeje a končetin [Herlin et al. 2020]. Klippel-Feilův syndrom s fúzí cervikálních obratlů a omezenou pohyblivostí se vyskytuje u tzv. MURCS syndromu (Müllerian duct aplasia, Renal agenesis, Cervicothoracic Somite dysplasia), který představuje nejzávažnější formu MRKHS typu II. Méně často se vyskytuje Sprengelova deformita lopatek nebo vrozené vady končetin [Strübbe et al. 1992].

Vrozené vývojové vady kardiovaskulárního systému nejsou sice u žen s MRKHS časté, ale v neléčených případech mohou být život ohrožující. Nejčastěji se jedná o defekt septa síní, stenózu truncus pulmonalis a Fallotovu tetralogii [Morcel et al.]. Poruchy sluchového ústrojí jsou raritní (v 5 %) a zahrnují anomálie středního ucha a sensoneurální defekty. Malformace struktur Müllerových vývodů a jiných orgánových soustav se často vyskytují společně, a proto se předpokládá, že v etiologii MRKHS hrají roli specifické geny pohlavní diferenciacce, které jsou kandidátními geny ve vyšetřování etiologie tohoto syndromu.



Obrázek 4 – Laparoskopicky odstraněný děložní rudiment (archiv autora)



Obrázek 5 – Myomatózní uzel v děložním rudimentu (61letá pacientka s MRKHS) – vyšetření magnetickou rezonancí (archiv autora)

VI Metody vytvoření neovaginy

Cílem léčby žen s MRKHS je zvýšení kvality jejich života. Vytvoření funkční pochvy, která se anatomicky (lokalizací i vzhledem) podobá normální vagině a umožňuje penovaginální pohlavní styk, je předpokladem kvality sexuálního života a spokojeného partnerského soužití. Vytvoření neovaginy je hlavní podmínkou léčby sterility těchto žen pomocí transplantace dělohy. Provedení vaginoplastiky se doporučuje v období psychické a emocionální vyspělosti. Mezi tělesnou a duševní zralostí však může být poměrně velká diskrepance. Korekci vaginální ageneze by proto mělo vždy předcházet sexuologické a psychologické vyšetření.

Celosvětový konsensus týkající se metody volby vytvoření neovaginy chybí, ale k dispozici je armamentarium dilatačních a operačních léčebných postupů. Výběr léčebné metody závisí na anatomických predispozicích pacientky, ale i preferencích a zkušenostech konkrétního pracoviště. Specializovaná centra operují většinou jednotky, některá maximálně nízké desítky pacientek ročně. Vzhledem k nízké prevalenci onemocnění, a tedy i malému poolu léčených pacientek používá každé centrum jen jednu operační a jednu dilatační metodu. Ideální neovagina zachovává po léčbě původní anatomické uložení, je krytá dlaždicobuněčným epitelem a ze sexuologického hlediska je plně funkční [Pastor et al.].

Starší studie hodnotící kvalitu sexuálního života žen s neovaginou se zaměřovaly na anatomická kritéria úspěšnosti provedené vaginoplastiky či dilatační léčby. Žádné kritérium minimální délky pochvy, která by ženě/páru zajistila sexuální spokojenost, však neexistuje, protože pochva se může v průběhu sexuálního vzrušení prodloužit interindividuálně až o 3-4 cm [Masters et al.]. Prostornost pochvy bývá důležitým, ale ne nejdůležitějším předpokladem sexuální spokojenosti [Chmel Jr, Nováčková et al. 2021]. K objektivnímu hodnocení sexuality se využívají standardizované mezinárodní dotazníky sexuální spokojenosti, zejména dotazník FSFI (Female Sexual Function Index) [Rosen et al.]. Recentní metanalýza studií publikovaných v letech 2008-2018 srovnávajících chirurgické a dilatační techniky vytvoření neovaginy prokázala, že ženy s chirurgicky vytvořenou pochvou jsou sexuálně aktivnější i spokojenější [Dabaghi et al.].

A. Dilatační metody

Podle doporučení výboru Americké společnosti gynekologů a porodníků (ACOG) je metodou volby vytvoření neovaginy nechirurgický (dilatační) přístup [ACOG Committee 2018].

Neovagina se vytváří postupným mechanickým prohlubováním poševního důlku (vaginal dimple) v rektovesikálním prostoru.

Techniku využívající tlak prstů horní končetiny na vaginální jamku popsal Amussat již v roce 1832. V roce 1938 byly prezentovány výsledky dilatační léčby, která k prohlubování neovaginy využívala poševní dilatátory z pyrexového skla o postupně se zvětšujícím průměru a délce [Frank]. Efekt této terapie byl popsán na souboru šesti pacientek, přičemž v pěti případech byla léčba úspěšná. Podle Franka by dilatace měla trvat dvě hodiny denně a výsledný efekt by měl být dosažen do šesti měsíců od započetí léčby. Tato dilatační metoda nedosáhla celosvětové popularity a v 80. letech 20. století byla uvedena Ingramova varianta dilatace neovaginy využívající cyklistického sedla s dilatátorem, na němž žena sedí v mírném předklonu a vlastní tělesnou hmotností vytváří cílený tlak na vaginální důlek směřující do vyhloubení kosti křížové, ideálně do úrovně S2-3 [Ingram]. Optimálního efektu se dosahuje dilatací prováděnou několikrát denně po dobu 10-30 minut [Chmel Jr et al. 2019].

Pokud je pacientka dobře instruována a pravidelně kontrolována, mohou mít dilatační metody vysokou efektivitu a nízké riziko vzniku komplikací ve srovnání s metodami chirurgickými [Oelschlager et al.]. Dilatační léčba je úspěšná zejména u pacientek motivovaných a psychicky vyzrálých. Před započtím dilatační léčby musí být pacientka poučena (ideálně před zrcadlem) o anatomických poměrech zevního genitálu, lokalizaci klitoris, ústí močové trubice a vaginálního důlku. Dívku je nutné poučit o správném umístění a směrování vaginálního dilatátoru, aby se zabránilo nechtěné dilataci, resp. traumatizaci močové trubice. Zpočátku se používají dilatátory užší, které se v průběhu týdnů mění za širší.

Mezi hlavní nevýhody dilatačních metod patří riziko non compliance s dlouhotrvající léčbou, nechtěná dilatace uretry a pozdní prolaps fundu a poševních stěn neovaginy. Limitujícím faktorem může být i časová náročnost léčby, která pacientkám dlouhodobě připomíná jejich tělesný nedostatek a může vést k psychické stigmatizaci. Mezi nesporné výhody dilatačních technik patří nižší bolestivost, možnost ambulantního provádění a dobrý poměr cost/benefit.

B. Chirurgické metody

Pokud není dilatační terapie úspěšná nebo pacientka s vaginální agenezí není k dilataci a priori vůbec vhodná (např. kvůli krátké vaginální jamce), resp. konzervativní postupy odmítá, doporučuje se chirurgické vytvoření neovaginy (vaginoplastika). Trakční metody využívají kontinuálního tlaku fantomu v místě vaginálního důlku. Další metody využívají štěpů

z různých tkání, které jsou vloženy do chirurgicky vypreparovaného rektovesikálního prostoru. V současnosti se používají zejména laparoskopicky asistované modifikace původně laparotomických operací, ale provádí se již i robotické vaginoplastiky [Acar et al.]. Minimálně invazivní přístup je vhodný z kosmetického, ale i psychologického hlediska (utajení operace před okolím) a je spojen s nižší per- a pooperační morbiditou. Pro zachování funkční pochvy, prevenci vzniku stenózy a zkrácení pochvy je nutná pravidelná koitální aktivita a v případě sexuální abstinence pravidelná dilatace neovaginy.

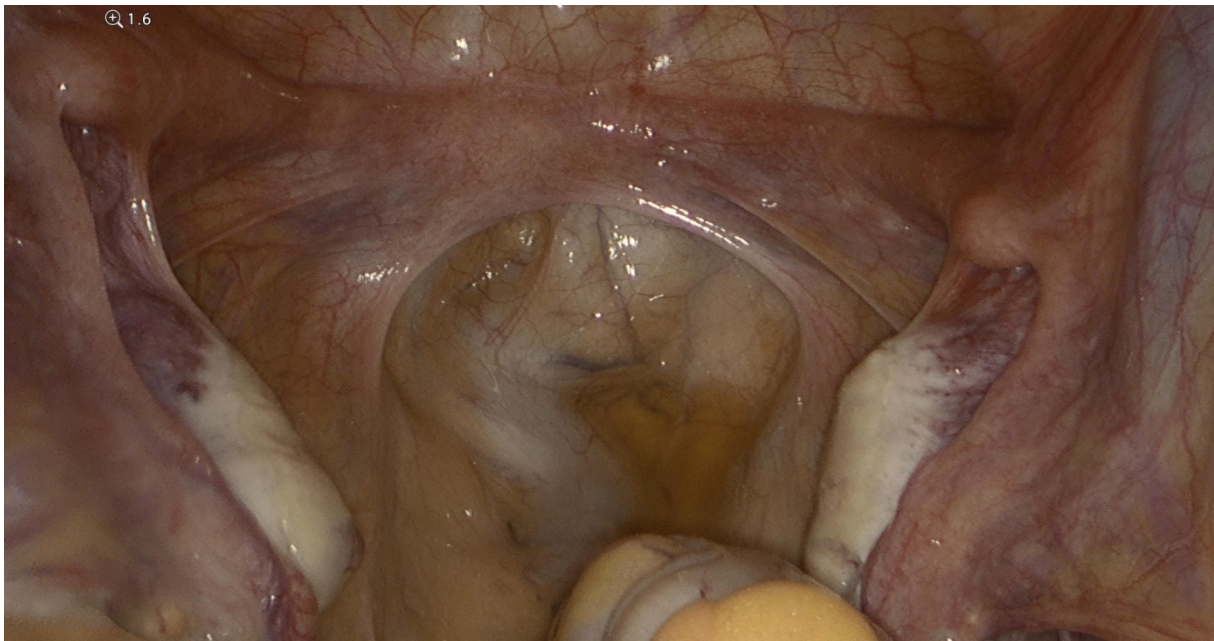
Vecchiettiho vaginoplastika

Italský gynekolog Giuseppe Vecchietti popsal v roce 1965 techniku této operace z laparotomického přístupu [Vecchietti]. V roce 1994 byla představena její laparoskopická modifikace [Fedele et al. 1994]. Vaginoplastika dle Vecchiettiho je nejpopulárnější chirurgickou metodou vytvoření neovaginy prováděnou v Evropě. V rukách zkušeného operátora je metodou efektivní, bezpečnou a s nízkým rizikem vzniku komplikací. Tato operace představuje kombinaci chirurgického přístupu a pooperační dilatace. Vrchol vaginálního fantomu se při operaci umísťuje do vaginálního důlku, tažná vlákna jsou k fantomu připojena pod laparoskopickou kontrolou a vedena jsou extraperitoneálně rektovesikálním prostorem (obrázky 6, 7, 8). Vlákna jsou vyvedena kůží podbřišku bilaterálně nad stydkými kostmi a nakonec jsou připojena k utahovacímu instrumentu (obrázek 9). Postupné pooperační vtahování penilního fantomu pomocí utahovacího instrumentu neovaginu prodlužuje a rozšiřuje.

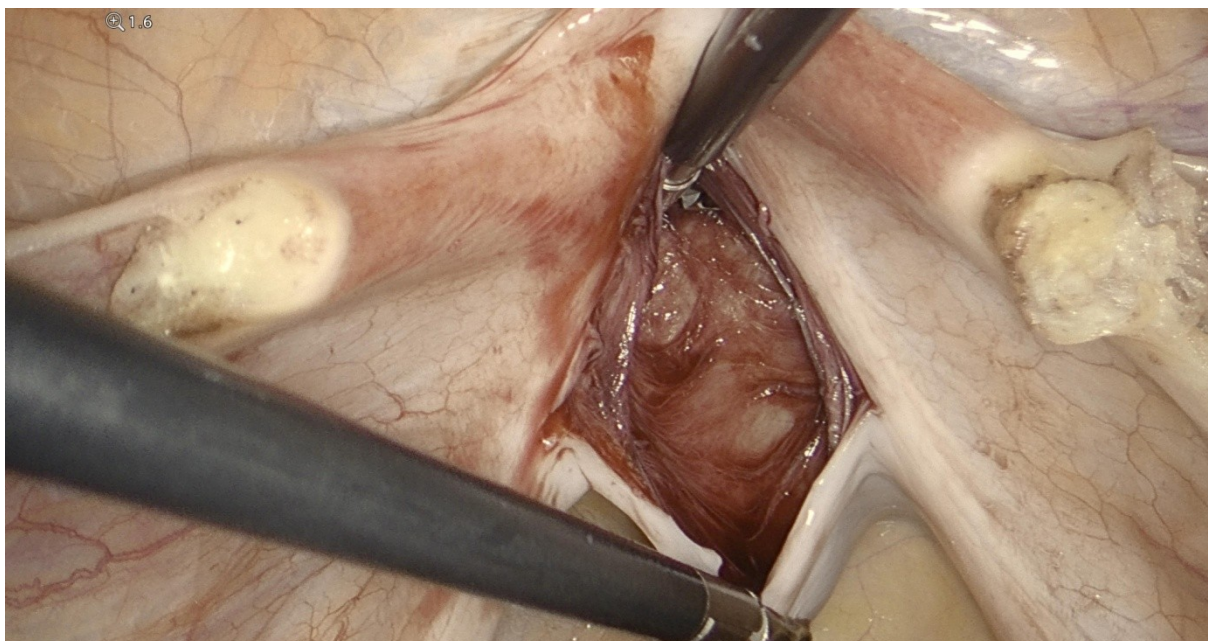
Mezi hlavní pooperační rizika patří poranění/propíchnutí stěny močového měchýře a rekta. Někteří autoři proto doporučují pooperační kontrolu integrity těchto orgánů cystoskopicky, resp. rektoskopicky, ale tyto kontroly nejsou povinnou součástí Vecchiettiho vaginoplastiky. Penilní fantom zůstává po operaci in situ po dobu nezbytně nutnou k dosažení optimální délky a šířky neovaginy (maximálně 14 dní). Utahováním (zpravidla jednou za dva dny) se fantom postupně zanořuje a odstraňuje se až při dosažení délky pochvy 8 cm. Po odstranění fantomu je nutná každodenní vaginální dilatace do zhojení a dokončení kompletní epitelizace neovaginy. Pokud je za 4-6 týdnů po operaci délka pochvy dostatečná a sliznice pochvy pokrytá dlaždicobuněčným epitelem intaktní, doporučuje se zahájení penovaginálního pohlavního styku. Při nižší frekvenci by se koitální aktivita měla kombinovat s dilatací neovaginy [Chmel Jr, Pastor et al. 2021].

V neovagině vytvořené Vecchiettiho metodou je normální poševní mikroflóra. Pochva je přirozeně lubrikována ultrafiltrátem krevní plasmy z perivaginálních cévních plexů. Poševní tekutina zvlhčuje pochvu v celém jejím rozsahu. V okolí nově vytvořené vaginy se nachází struktury klitoridálního komplexu, jehož stimulací se dosahuje orgasmu.

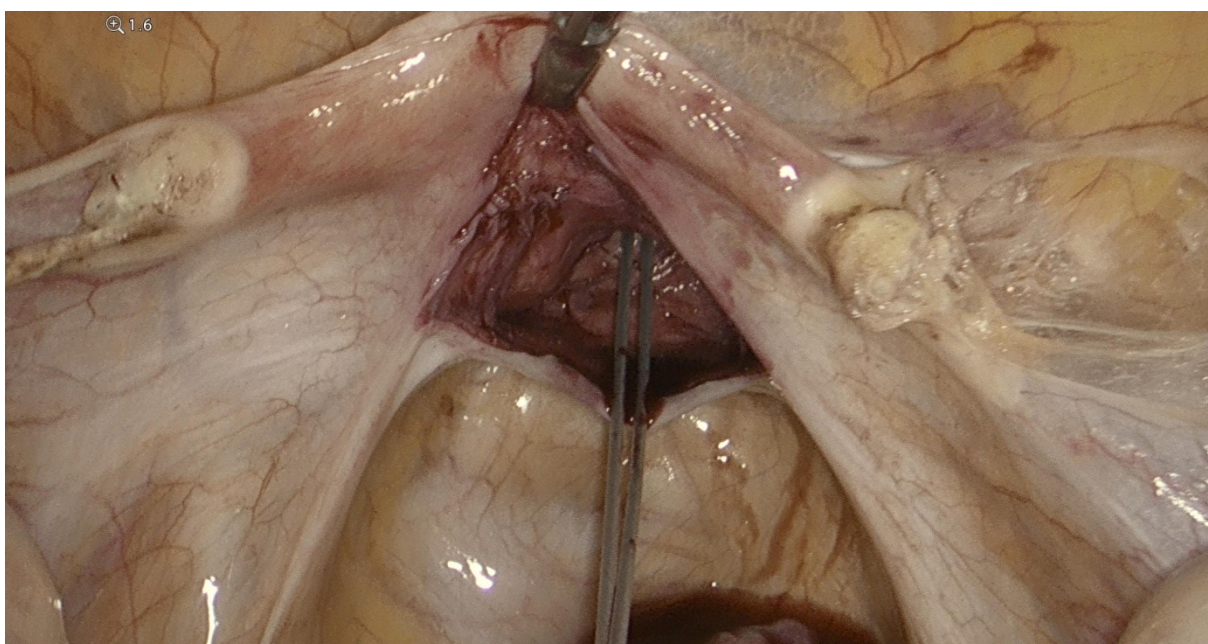
Vecchiettiho vaginoplastika mírně mění anatomii malé pánve, což může mít vliv na kvalitu udržení moči. Studie souboru 15 pacientek prokázala po této operaci změny úhlů v okolí uretrovesikální junkce, ale i hypermobilitu hrdla močového měchýře kvůli nedostatečné suburetrální podpoře [Adamiak-Godlewska et al.]. Tyto závěry podporuje i kazuistika 20leté pacientky, u které se za rok po Vecchiettiho operaci objevily při zvýšení nitrobřišního tlaku nechtěné úniky moči. Urodynamické vyšetření prokázalo nízký maximální uretrální uzavírací tlak. Kontinence moči byla obnovena úspěšně provedenou miniinvasivní operací pomocí transobturatorně zavedené polypropylenové pásky [Bianchi et al.].



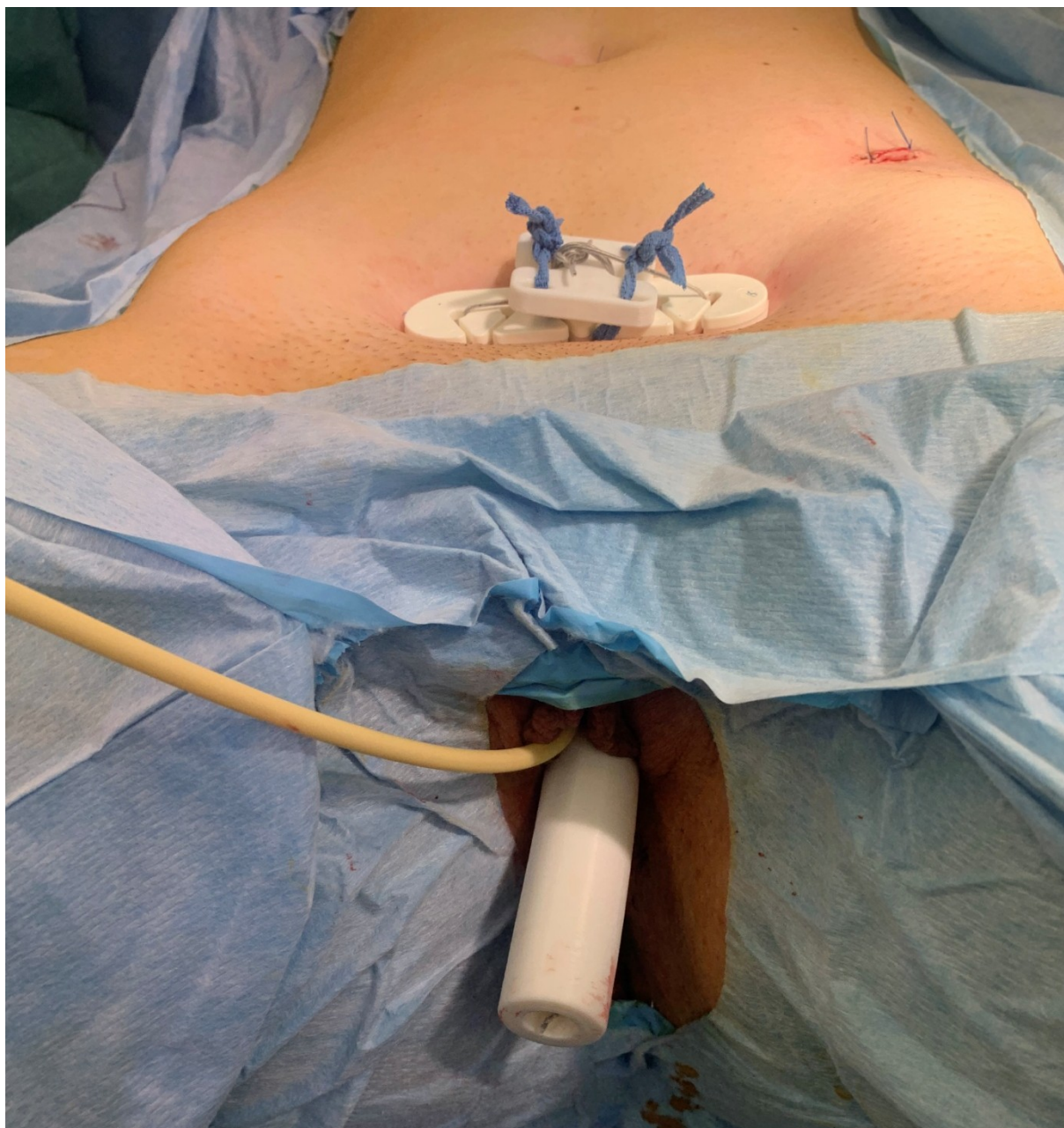
Obrázek 6 – Malá pánev pacientky s MRKHS – bilaterálně viditelné děložní rudimenty a kraniolaterálně uložená ovaria (archiv autora)



Obrázek 7 – Laparoskopická preparace tunelu v rektovesikálním prostoru při Vecchiettiho vaginoplastice (archiv autora)



Obrázek 8 – Vypreparovaný rektovesikální prostor a zavedená teflonová vlákna spojená s vaginálním fantomem při Vecchiettiho vaginoplastice. Vlákna budou dále vedena extraperitoneálně kraniálně retropubicky a nakonec vyvedena kůží a připojena k utahovacímu instrumentu (archiv autora)



Obrázek 9 – Utahovací instrument umístěný na kůži podbřišku a ve vaginálním důlku zavedená proximální část penilního fantomu, který se v průběhu 14 dnů po Vecchiettiho vaginoplastice vtahuje dovnitř a postupně prohlubuje a rozšiřuje neovaginu (archiv autora)

Metoda dle Abbe-McIndoea

Původní Abbeho metoda z roku 1898 byla v roce 1938 McIndoem přepracována a zdokonalena [McIndoe et al.]. Principem této vaginoplastiky je disekce tkáně rektovesikálního prostoru a vytvoření „vaginálního“ tunelu s vrcholem pod peritoneem dutiny břišní, které představuje apex neovaginy. Operace probíhá kompletně z perineálního přístupu. Do vypreparovaného prostoru budoucí neovaginy se na konci operace umístí stent s kožním štěpem na povrchu. Okraje štěpu jsou fixovány jednotlivými stehy k okrajům poševního vchodu. Za 10 dní po operaci se stent z neovaginy vyjme a poté následují pravidelné dilatace k prevenci stenózy [Chmel Jr, Pastor et al. 2021]. Nevýhodou této metody je nutnost odběru relativně velkého autologního kožního štěpu z gluteální oblasti pomocí dermatotomu, což zanechává na kůži hýždě kosmeticky hendikepující stopu. Na sliznici takto vytvořené neovaginy může vzniknout spinocelulární karcinom [Schober et al.].

Novější modifikace původní McIndoeovy techniky využívají jiné druhy štěpů, například in vitro vypěstovanou poševní sliznici, resp. amniální tkáň. Použití amniální membrány je slibnou alternativou, která by měla být bezpečná i z imunologického hlediska [Fotopoulou et al.]. Někteří používají štěp z in vitro vypěstované vaginální sliznice, přičemž tito autoři spekulují, že uspokojivého sexuálního života by mohlo být v tomto případě dosaženo i kvůli pocitu, že je pochva vytvořena z tkáně vlastního poševního vchodu [Benedetti Panici et al., Nodale et al.].

Intestinální vaginoplastika

Při laparotomické nebo laparoskopické modifikaci této operace se mobilizuje 15-20 cm dlouhý segment tlustého či tenkého střeva s přívodnými a odvodnými cévami, přičemž kontinuita střeva se po resekci tohoto úseku obnovuje end-to-end anastomózou. Proximální konec střevního štěpu představující apex neovaginy se uzavírá. Střevní štěp se svým kaudálním okrajem přemístí do vypreparovaného rektovesikálního prostoru a přišije k poševnímu introitu. Takto vytvořená pochva může mít větší rozměry než neovagina po výše popsaných typech operací. Pooperační dilatace není nutná. Nevýhodou bývá nadměrná a často i zápachající sekrece z pochvy, která může alterovat sexuální spokojenost [Carrard et al.]. Na sliznici intestinálního štěpu může vzniknout nespecifický střevní zánět nebo adenokarcinom [Lambert et al., Webster et al.]. Intestinální vaginoplastika je zákrokem s relativně vysokou morbiditou a v současnosti se provádí jen u pacientek s komplexními vadami urogenitálního a gastrointestinálního traktu operovaných v dětském věku.

Metoda dle Davydova

Tato perineoabdominální poševní rekonstrukce využívá parietálního peritonea, které je laparoskopicky uvolněno a jako štěp je staženo do preformovaného rektovesikálního prostoru, kde tvoří výstelku neovaginy. Podobu 6 týdnů po operaci se do neovaginy zavádí penilní fantom. Po jeho vyjmutí následují dilatace, na které po zhojení navazuje penovaginální pohlavní styk [Davydov et al.]. Tato vaginoplastika mění anatomické poměry malé pánve a je spojena s rizikem vzniku pooperačních intraabdominálních adhezí.

Srovnání efektivity této metody s Vecchiettiho technikou bylo předmětem dvou relevantních metaanalýz publikovaných v letech 2014 a 2023. Výsledky starší metaanalýzy prokázaly průměrně delší neovaginu po Davydovově vaginoplastice než po Vecchiettiho operaci (8,9, resp. 7,9 cm) [McQuillan et al.]. Recentní metaanalýza však prezentovala výsledky opačné (8,3, resp. 8,7 cm) [Martens et al.]. Obě studie však prokázaly, že tento rozdíl v délce neovaginy nemá klinický, resp. sexuologický význam. Davydovova vaginoplastika je spojena s vyšším rizikem vzniku poševní stenózy, která se může vyskytnout ve 3-15 % případů [McQuillan et al.]. Po této vaginoplastice se mohou přechodně vyskytnout potíže s kontinencí, výjimečně i retence moči [Baruch et al.].

Vulvovaginoplastika dle Williamse

Williamsova vulvovaginoplastika byla popsána již v roce 1964, ale v současnosti se provádí jen vzácně. Technika této operace byla od doby svého uvedení několikrát modifikována [Creatsas et al. 2001]. Operace začíná řezem ve tvaru písmene U začínajícím vpravo v rovině zevního ústí močové trubice. Incize poté pokračuje kaudálně směrem k zadní komisurě a následně je vedena kontralaterálně kranálně zpět do roviny zevního ústí uretry. Nakonec se adaptací bulbokavernózních svalů a suturou malých a velkých stydkých pysků vytvoří prostor budoucí neovaginy. Takto vznikne abnormálně uložený a nevhodně směřující přibližně 5 cm dlouhý tunel. Navzdory pravidelné pooperační dilataci bývá kvalita pohlavního styku nedostatečná. Mezi další nevýhody této metody patří růst ochlupení v neovagině a porucha senzitivity zevního genitálu.

VII Psychosexuální aspekty žen s MRKHS

Lidská sexualita je determinována komplexními biopsychosociálními aspekty. Je interindividuální a má účelově-reprodukční a párový charakter. U žen s MRKHS jsou kvůli agenezi pochvy alterovány sexuální aktivity a kvůli absenci dělohy i přirozená reprodukce. Tyto ženy však mají normální ženskou psychosexuální identifikaci. Korekce vaginální ageneze je předpokladem koitálního pohlavního styku a psychické pohody v sexuálním a partnerském životě [Pastor et al.].

Průměrná délka neovaginy dosahuje 8-10 cm [Callens et al. 2014]. Sexuologické studie využívají k objektivnímu posouzení sexuality mezinárodní standardizované dotazníky: FSFI (Female Sexual Function Index), FSDS-R (Female Sexual Distress Scale-Revised) a FGSIS (Female Genital Self-Image Scale).

Vaginoplastiky a dilatační metody mají obdobné anatomické výsledky [Chmel Jr, Nováčková et al. 2021]. Pokud je neovagina vytvořena krátce po odhalení MRKHS a pravidelný pohlavní styk je zahájen časně po operaci, kvalita sexuálního života je vyšší [Kimberley et al.]. Za úspěch terapie sui generis lze považovat i fakt, že většina sexuálních partnerů žen s MRKHS a neovaginou nepozná, že jejich partnerky podstoupily v minulosti vaginoplastiku [Pastor et al.]. Tyto ženy informují své sexuální partnery o své vrozené vadě jen v případě dlouhodobých vztahů, a to zejména kvůli absenci dělohy a z toho rezultující sterilitě. Sexuální touha i dosažení orgasmu se u žen s MRKHS ve srovnání s kontrolní skupinou žen s vlastní pochvou nemusí lišit [Pastor et al.]. Sexuální touha je řízena centrálním nervovým systémem a nemusí být ovlivněna pouze anatomickou odlišností genitálu. Stimulací klitoridálního komplexu, který se u žen s MRKHS neliší od těch s vlastní pochvou, mohou dosáhnout orgasmu, přesto však mohou mít vyšší míru stresu a nespokojenosti s vlastním tělem i vzhledem svého genitálu [Chmel Jr, Nováčková et al. 2021]. Částečně k tomu přispívá i primární sterilita. Výsledky srovnávacích studií kvality sexuality po vytvoření neovaginy jsou zaznamenány v tabulce 3.

Diagnóza MRKHS má závažný dopad na psychiku. Psychika je souhrnem všech duševních funkcí člověka a dává jedinci schopnost odrážet svými pocity okolní realitu a reagovat na různé situace. Přijetí odlišnosti je pro každou dospívající dívku obtížné. MRKHS narušuje vnímání ženskosti a může ovlivnit rodinné i přátelské vztahy. Studie prokázaly u těchto žen častější výskyt úzkostí, depresí a poruch příjmu potravy [Heller-Boersma et al.]. V poměrně velkém souboru 141 žen s MRKHS mělo až 75 % z nich příznaky deprese [Chen et al. 2020].

V jiné studii mělo 25 % pacientek prokázanou úzkostnou poruchu [Song et al.]. Psychologická podpora pacientky a její rodiny musí být standardní součástí komplexního léčebného postupu. Ohrožen může být i vztah mezi matkou a dcerou, kdy matka často trpí pocitem viny za vrozenou vývojovou vadu své dcery a může mít sklony nadměrně intervenovat do její léčby. Tento aktivní přístup matky může dívka vnímat jako narušení komfortní zóny [Patterson et al.]. Psychologické konsekvence plynou jak z nemožnosti pohlavního styku při agenezi pochvy, tak z neplodnosti díky agenezi dělohy [Heller-Boersma et al., Shao et al.]. Vytvoření neovaginy zmírňuje pocity odlišnosti a napomáhá zvýšení kvality života a partnerských vztahů. V recentně publikované studii srovnávající sexuální a psychologické aspekty žen s MRKHS po vaginoplastice s kontrolní skupinou zdravých žen nebyly prokázány signifikantní rozdíly ve výsledných skóre standardizovaných psychologických dotazníků [Weijnenborg et al.].

Tabulka 3 – Sexuologické výsledky u žen s MRKHS po vytvoření neovaginy.

Operační Metoda	Autor a rok studie	Počet pacientek	Věk pacientek (roky)	Délka neovaginy (cm)	Hodnoty FSFI
Dilatace	Kang 2020	dilatace 88 vs. operace 45	26,4±4,4 vs. 26,9±4,56	dilatace 6,5±2,04 vs. operace 8,1± 1,59	24,49±4,51 vs. 23,79±3,57
	Carrard 2012	5	Ø 19	NA	30,25±6,25
McIndoe	Fotopoulou 2010	7	20,86±3,56	9,3±2,3	30,0±6,9
	Vatsa 2017	50	22,84±5,2	8,2±1	30,8±2,1
	Benedetti Panici 2015	23	21,7 (17-49)	8,0 (6-10)	27,2
	Aly 2012	9	23,11±3,01	11,4±1,58	27,32±4
Vecchietti	Pastor 2017	42	25,8±4,3	7,0±1	29,9±2,7
	Csermely 2011	23	16-26	8,8±1,1	30,1±3,8
	Fedele 2008	106	Ø 17	7-8	29,0±3,2
	Adamiak- Godlewska 2019	15	22,06±5,13	7,0±1,2	29,55±0,43
Davydov	Liu 2009	24	24,6±3,8	6,27±1,25	26,09±4,82
	Fedele 2010	30	20±4,3	8,1±2	28,0±4,6
	Giannesi 2005	28	21,6±6,2	7,2±1,5	26,5±5,6
	Bianchi 2011	30	20±4,9	8,5±1,6	31,8±0,8
Sigmoidoplastika	Communal 2003	16	18 (17-38)	NA	28,0±5
	Carrard 2012	35	Ø 19	NA	28,0±3,1

NA – not applicable

Převzato z: Chmel R Jr, Nováčková M, Chubanovová N, Pastor Z. Sexualita žen s Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndromem. Ceska Gynekol 2021;86(3):194-199.

VIII Reprodukční aspekty MRKHS

Nový občanský zákoník České republiky deklaruje právo každého člověka na vlastní štěstí. Pokud o něj usiluje způsobem, který zároveň nezpůsobuje újmu druhým, má mu být dopřáno (Občanský zákoník, č. 89/2012 Sb., paragraf 3). Ženy s MRKHS jsou v gestačním slova smyslu neplodné. Mateřství mohou dosáhnout pomocí surogátního mateřství, adopce nebo transplantace dělohy (UTx). První a poslední v kombinaci s využitím metod asistované reprodukce. Všechny cesty dosažení mateřství s sebou přináší určité etické kontroverze, právní konotace, a v neposlední řadě i zdravotní a psychická rizika.

Surogátní mateřství

Surogátní (náhradní) mateřství je medicínsko-právní akt využívající metody asistované reprodukce, kdy je tzv. náhradní matka oplodněna embryem neplodného páru. Po porodu se tato biologická matka vzdává rodičovských práv ve prospěch otce dítěte, který pak se svolením soudu deleguje rodičovské pravomoci na genetickou matku. První historické zmínky o surogaci lze nalézt již v Bibli, kde je uvedeno, že Abrahamovi a jeho ženě Sáře, která nemohla otěhotnět, odosila dítě otrokyně Hagar. Od doby starověkého Říma se institut surogátního mateřství udržoval zejména ve vyšších vrstvách k zachování rodu [Sharma et al.].

Izrael byl prvním státem, který v roce 1996 formálně přijal zákon o surogátním mateřství a určil podmínky uzavření surogátní smlouvy schválené speciální komisí. Surogace je dnes někde povolena, například v některých státech USA nebo ve Velké Británii, jinde zakázána [Fedele et al. 2021]. V České republice není surogátní mateřství zákonně nijak upraveno, přičemž krytí finančních nákladů náhradní matky spojených s otěhotněním, těhotenstvím a porodem je povoleno. Modernímu pojetí náhradního mateřství napomohl rozvoj metod asistované reprodukce a narození prvního dítěte po in vitro fertilizaci v roce 1978, přičemž první náhradní těhotenství proběhlo v USA již v roce 1985 [Niederberger et al.]. Objednávající pár poskytne k vytvoření embrya své vlastní gamety. Embryo vytvořené in vitro fertilizací je přeneseno do dělohy náhradní matky. Biologická náhradní matka je žena, která dítě porodí, nemá k němu žádnou genetickou vazbu a její úloha spočívá „pouze“ v odnošení těhotenství a porození dítěte. V České republice si neplodný pár musí sám najít ženu, která bude plnit funkci surogátní matky. Vzájemná důvěra mezi oběma stranami je stěžejní podmínkou úspěchu a dokončení surogace [Rumpík et al.].

Surogátní mateřství je v českém občanském zákoníku zmíněno pouze okrajově v zákoně o osvojení, číslo 89, paragraf 804, sb. z roku 2012. Smlouva uzavřená mezi objedávajícím párem a náhradní matkou je právně nevymahatelná, protože matkou je vždy žena, která dítě porodí. Může se stát, že náhradní matka se „svého“ potomka po porodu nebude chtít vzdát. Mezi často citovaná etická úskalí surogátního mateřství patří zejména přenos zdravotních rizik spojených s otěhotněním (např. opakované embryotransfery, infekce, samovolný potrat), těhotenstvím (např. hypertenze, preeklampsie, placenta praevia), porodem (např. porodní poranění pochvy a hráze, císařský řez) a šestinedělím (tromboembolická nemoc) na náhradní matku.

Surogátní mateřství je sice v některých zemích světa legální možností dosažení rodičovství, ale přesto by však mělo být striktně rezervováno pro neplodné páry a riziko komercializace, resp. zneužití by mělo být legislativně minimalizováno. Nemělo by se zapomínat ani na psychologické konsekvence institutu náhradního mateřství pro surogátní matku a narozené dítě [Dar et al.].

Adopce (osvojení)

Principem adopce je vytvoření právního vztahu mezi osvojitelem a osvojencem jako mezi rodičem a dítětem. O adopci rozhoduje v České republice soud. Jedná se o složitý administrativní proces, který přihlíží k nejlepším zájmům dítěte. Osvojitelům vzniká rodičovská povinnost a adopce není svázána s žádnými sociálními dávkami. Osvojenec musí být nejpozději do začátku povinné školní docházky informován o svém osvojení.

Transplantace dělohy

UTx je vaskulárně-kompozitní alotransplantace, která je na rozdíl od jiných transplantací jako jediná koncipována jako dočasná s vyjmutím děložního štěpu z těla příjemkyně po splnění reprodukčních plánů. Cílem UTx v experimentálních klinických studiích je kauzální léčba absolutního uterinního faktoru infertility. Tato transplantace umožňuje ženám s chybějící dělohou dosáhnout těhotenství a porodit biologicky (i geneticky) vlastního potomka. Výzkum na poli transplantace dělohy napomohl zvýšení zájmu žen s MRKHS o léčbu neplodnosti, ale i koitální insuficience. Předem vytvořená neovagina je základním předpokladem provedení UTx [Chmel Jr, Biomed Pap].

Cílem léčby sterility pomocí UTx je porod zdravého dítěte. Samotný chirurgický úspěch transplantace bez porodu dítěte postrádá významu. Porod je vždy veden císařským řezem

(riziko ruptury uterovaginální anastomózy). Kvůli rizikům vyplývajícím z užívání imunosuprese by měla být děloha odstraněna ideálně do pěti let od transplantace.

První UTx u člověka byla provedena již v roce 2000 v Saúdské Arábii, ale štěp od žijící dárkyně musel být po třech měsících od operace odstraněn kvůli prolapsu nekrotické dělohy do pochvy. Příjemkyní byla 26letá žena s anamnézou postpartální hysterektomie pro život ohrožující krvácení [Fageeh et al.]. Tento první chirurgický úspěch na poli výzkumu UTx však byl zpočátku eticky zpochybňován. Nepředcházela mu totiž animální základní výzkum. V přípravě na humánní UTx byly proto na přelomu tisíciletí zahájeny ve Švédsku, Francii a Japonsku experimentální studie transplantace děložního štěpu na zvířatech.

V roce 2011 byla v Turecku provedena první UTx od zemřelé dárkyně. Příjemkyní byla 22letá žena s vrozenou agenezí dělohy. Turecký tým dosáhl v prvních 5 letech po UTx několika biochemických gravidit a zamlklých potratů, finálním reprodukčním úspěchem však byl tento jejich počin korunován až po 9 letech v roce 2020, a to předčasným porodem ve 28. týdnu těhotenství kvůli preeklampsii a růstové restrikci plodu, který měl hmotnost pouhých 760 g [Ozkan et al.]. Jedná se o kontroverzní případ, neboť současný koncept transplantace dělohy předpokládá pětileté ponechání transplantované dělohy in situ kvůli minimalizaci rizik (zejména onkologických) spojených s dlouhodobým užíváním imunosuprese.

První klinická studie UTx u člověka začala v roce 2012 ve švédském Göteborgu pod vedením profesora Brännströma. Ve stejném roce byla publikována tzv. Montrealská kritéria etické a medicínské proveditelnosti UTx [Lefkowitz et al.]. O dva roky později se ve Švédsku narodilo první dítě z transplantované dělohy. Těhotenství bylo ukončeno císařským řezem ve 32. týdnu gravidity pro incipientní preeklampsii a známky hypoxie plodu na kardiokotogramu [Brännström et al.]. Podle recentních odborných informací bylo ve světě dosud provedeno 88 UTx a příjemkyním dělohy se narodilo celkem 46 dětí [Ongun et al., Richards et al.]. V České republice byla provedena studie celkem 10 UTx a narodily se tři děti, z toho první dvě na našem pracovišti [Janota et al.].

UTx využívá konceptu žijícího i zemřelého dárce. Jako u ostatních orgánových transplantací je i v případě UTx nutné splnit podmínky imunohistokompatibility. Žijící dárkyní dělohy je obvykle osoba blízká příjemkyně (matka, teta, sestra, přítelkyně), ale v americkém Texasu lze využít i nepříbuzenskou altruistickou dárkyni. Výhodou konceptu žijícího dárce je možnost podrobného vyšetření dárkyně v předstihu, časové naplánování operací (odběr štěpu a transplantace) a koordinace chirurgických, gynekologických a dalších do studie

involvovaných odborných týmů (patologie, intenzivní medicína a další). Žijící dárkyně musí podstoupit velkou břišní operaci (laparotomická, resp. laparoskopicky či roboticky asistovaná hysterektomie s nutností preparace a odběru delších segmentů uterinních cév) se závažnými zdravotními riziky (např. anesteziologická rizika, poranění orgánů břišní dutiny, hypotonie močového měchýře, sexuologické následky). Per- a pooperační komplikace stupně IIIB podle Clavien-Dindo klasifikace byly dokumentovány ve více studiích [Brännström et al., Testa et al.]. Nižší morbiditu pro dárkyni by mohlo v budoucnu přinést rozšíření robotického odběru dělohy [Chmel Jr, Ginekol Pol].

Koncept zemřelé dárkyně dělohy je spojen s technicky jednodušším odběrem dělohy a celých segmentů přívodných a odvodných cév až k odstupu vasa iliaca interna, včetně resekce parametrií a přerušení ureterů. Vylučovací kritéria jsou však obdobná jako u žijících dárkyň a zahrnují kromě jiného i abnormální histologické, resp. cytologické nálezy na endometriu a děložním hrdle [Chmel et al. 2019]. Většina dosud provedených UTx využívala koncept žijícího dárcovství, ale vzhledem k rizikům vzniku komplikací u žijících dárkyň dělohy by se mohl stát koncept zemřelé dárkyně v budoucnu dominantním (v Evropě začaly studie s využitím tohoto konceptu recentně ve Francii a Velké Británii).

Viabilita transplantované dělohy a hrozící odhojení štěpu se kontrolují pravidelným vyšetřením v gynekologických zrcadlech, ultrazvukem a biopsiemi z děložního hrdla k detekci histopatologických známek časně subklinické rejeckce.

Před vlastní transplantací musí příjemkyně dělohy podstoupit protokol in vitro fertilizace s hyperstimulací ovarií. Nejčastěji se používá tzv. dlouhý protokol využívající agonistů gonadoliberinů. Hladiny pohlavních hormonů se u žen s MRKHS neliší od zdravé populace [Friedler et al.]. Ovaria jsou však uložena více kraniálně a laterálně, čímž mohou být hůře dostupná transvaginálnímu odběru oocytů [Chmel et al. 2020]. Fertilizace a kultivace embryí probíhá standardním způsobem. Vzhledem k častým potransplantačním stenózám uterovaginální anastomózy může být kryoembryotransfer po UTx technicky náročnější. Transfer embrya do dělohy příjemkyně může komplikovat jak stenotický přechod mezi dělohou a pochvou, tak i stenóza děložního hrdla či abnormální uložení transplantované dělohy v hyperanteflexi [Chmel et al. 2020].

Imunosupresivní terapie je nezbytnou součástí posttransplantačního období včetně těhotenství. Bezpečnost užívání imunoprese v těhotenství byla prokázána u jiných orgánových transplantací (ledviny, játra) [Nováčková et al.]. Udržovací imunopresi

v těhotenství představuje monoterapie neteratogenním inhibítozem kalcineurinu (tacrolimus) nebo jeho kombinace s azathioprinem a kortikosteroidy. V časném potransplantačním období je možné použít mykofenolát-mofetil, který se musí kvůli teratogenitě vysadit několik měsíců před zahájením embryotransferů. Imunosupresiva mohou mít nefrotoxický účinek a vzhledem k časté agenezi jedné ledviny u žen s MRKHS je nutné pečlivé sledování jejich sérových hladin s průběžnou titrací dávek. U žen s atypickým MRKHS a jednou ledvinou bylo po úspěšném otěhotnění po UTx popsáno vyšší riziko vzniku preeklampsie [Jones et al.]. Porody probíhají po UTx vždy císařským řezem s incizí na děloze dle Gepperta. Děloha se může po prvním porodu ponechat in situ pro další těhotenství, ale také se může odstranit peripartálně. Hysterektomie retrahované dělohy v odstupu tří měsíců po císařském řezu je však technicky jednodušší a pro pacientku bezpečnější.

EMPIRICKÁ ČÁST

1. CÍLE STUDIE A STANOVENÉ HYPOTÉZY

Hlavními cíly studie byla retrospektivně-prospektivní analýza anatomického efektu vaginoplastiky, kvality sexuálního života, kvality života a zájmu o dosažení mateřství v souboru žen s MRKHS a neovaginou vytvořenou laparoskopicky asistovanou Vecchiettiho vaginoplastikou.

Stanovené hypotézy:

Hypotéza 1 – Ženy s MRKHS a neovaginou jsou méně spokojené se svým sexuálním životem.

Hypotéza 2 – Sexuální dysfunkce jsou u žen s MRKHS a neovaginou častější než u žen s vlastní dělohou a pochvou.

Hypotéza 3 – Ženy s MRKHS a neovaginou dosahují orgasmu stejně často jako ženy s vlastní dělohou a pochvou.

Hypotéza 4 – Ženy s MRKHS se aktivně zajímají o dosažení mateřství.

Hypotéza 5 – Neplodnost žen s MRKHS a neovaginou negativně ovlivňuje kvalitu jejich života.

2. METODIKA

Všechny účastnice studie s MRKHS podstoupily na Gynekologicko-porodnické klinice 2. LF UK a FN Motol v letech 2003-2022 laparoskopickou vaginoplastiku dle Vecchiettiho. Kontrolní soubor tvořily zdravé ženy kompatibilní věkové kategorie, které podstoupily preventivní vyšetření v gynekologické ambulanci naší kliniky a souhlasily s vyplněním standardizovaných dotazníků kvality života a kvality sexuálního života. Vylučovacími kritérii účasti v kontrolní skupině byla přítomnost vrozené vývojové vady pohlavních orgánů a stavy po amputačních operacích na gynekologických orgánech (hysterektomie s/bez bilaterální adnexektomie). Všechny účastnice souhlasily s participací ve studii. Za úspěch léčby jsme považovali vytvoření neovaginy délky minimálně 6 cm při absenci dlouhodobých komplikací spojených s vaginoplastikou [Callens et al. 2014]. Délka neovaginy byla měřena v centimetrech pomocí ukazováku ruky vyšetřujícího zavedeného v neovagině podle vzdálenosti poševního vchodu od apexu neovaginy. První kontrolní vyšetření proběhlo za 6-8 týdnů po operaci a k další kontrole hodnotící efektivitu vaginoplastiky byly pacientky pozvány za 6 měsíců, resp. rok po operaci.

U všech probandek s MRKHS (i u žen kontrolního souboru) byly zaznamenány základní demografické údaje: věk v době stanovení diagnózy a v době operace, hmotnost, výška, index tělesné hmotnosti, délka operace, peroperační a pooperační komplikace a výskyt konkomitantních orgánových anomálií. Součástí vyšetřovacího procesu bylo vyšetření karyotypu. U posledních 10 pacientek souboru bylo provedeno histopatologické vyšetření děložních rudimentů, které byly odejmuty preventivně během laparoskopicky asistované vaginoplastiky podle Vecchiettiho.

Analýza kvality života byla provedena pomocí validovaného dotazníku WHOQOL-BREF. V podsouboru 20 žen sledovaných prospektivně byla provedena komparace kvality sexuálního života, analýza míry stresu spojená s pohlavním životem a spokojenost s vlastním genitálem před a po operaci. Semistrukturované pohovory pomohly zjistit postoj účastnic studie ke třem možnostem dosažení mateřství: adopci, surrogátnímu mateřství a transplantaci dělohy.

Sexuologické hodnocení

K hodnocení kvality sexuálního života byly použity tři standardizované mezinárodní dotazníky.

1. Index ženských sexuálních funkcí (Female Sexual Function Index, FSFI) hodnotí sexualitu pomocí 19 otázek, které jsou rozděleny do šesti domén týkajících se sexuální

touhy, vzrušení, lubrikace, orgasmu, sexuální spokojenosti a bolesti při pohlavním styku. Maximální skóre je 36 bodů, přičemž skóre nižší než 26,55 je známkou sexuální dysfunkce [Rosen et al.].

2. Revidovaný dotazník sexuálního distresu (Female Sexual Distress Scale-Revised, FSDDS-R) má 13 položek a maximální počet dosažitelných bodů je 52, přičemž platí, že čím je skóre vyšší, tím je míra stresu spojená se sexualitou vyšší. Mezní normální hodnotu představuje 11 bodů [Derogatis et al.].
3. Dotazník spokojenosti se svým genitálem (Female Genital Self-Image Scale, FGSIS) zahrnuje 7 položek s celkovým bodovým skóre mezi 7 a 28 body. Zde naopak platí, že čím vyšší je skóre, tím pozitivněji žena své pohlavní orgány vnímá [Herbenick et al.].

Ženské sexuální dysfunkce (FSD – female sexual dysfunction), které představují širokou skupinu obtíží spojených s poruchou přijímání a prožívání sexuálního uspokojení, lze objektivně prokázat pomocí celkového skóre dotazníku FSFI pod 26,55 při současném celkovém skóre dotazníku FSDDS-R vyšším než 11 [Wiegel et al., Weijenborg et al.].

Kvalita života

Světová zdravotnická organizace definuje kvalitu života jako individuální vnímání vlastního života v kontextu s hodnotovým systémem, v němž člověk žije, ve vztahu k cílům, očekáváním a standardům. V medicíně lze kvalitu života chápat i jako poměr mezi zdravím a nemocí. Zdraví je definováno jako stav úplné fyzické, psychické a sociální pohody, nikoliv jen jako absence nemoci. Z psychologického hlediska je kvalita života hodnotou, kterou člověk posuzuje svou spokojenost, socioekonomický status a tzv. „well-being“. Dotazník WHOQOL-BREF je oficiální zkrácenou verzí standardizovaného dotazníku WHOQOL-100, který obsahuje celkem 100 otázek a pro běžnou praxi je příliš rozsáhlý. Zkrácená verze má 26 otázek a hodnotí kvalitu života z fyzického, psychologického a sociálního hlediska ve vztahu k prostředí, v němž jedinec žije. Koeficientem je možné transformovat výsledek jednotlivých domén na stupnici 0-100 [Rogalewicz et al.].

Statistické vyhodnocení

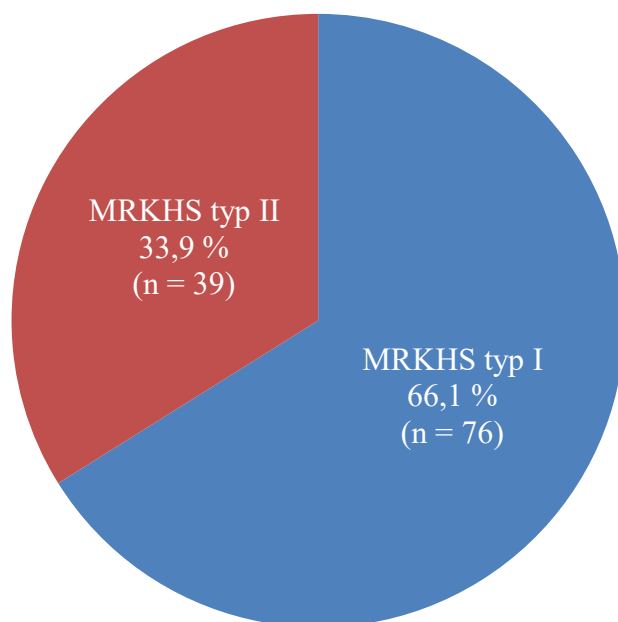
Dotazníky FSFI, FSDDS-R, FGSIS a WHOQOL-BREF byly vyhodnoceny podle skórovacího manuálu [Rosen et al., Derogatis et al., Herbenick et al., Rogalewicz et al.]. Ke komparaci výsledků byl použit dvouvýběrový párový t-test na 5% hladině významnosti.

Charakteristika souboru

Mezi roky 2003-2022 bylo na naší klinice operováno 120 pacientek s agenezí dělohy a pochvy. Celkem 115 z nich mělo MRKHS s karyotypem 46, XX a 5 žen mělo prokázaný syndrom testikulární feminizace (CAIS) s karyotypem 46, XY a ženským fenotypem. Všechny tyto pacientky podstoupily laparoskopicky asistovanou Vecchiettiho vaginoplastiku.

Celkem 90 (78,3 %) ze 115 dívek s MRKHS se dostavilo k vyšetření kvůli primární amenoree, 10 (8,7 %) dívek přišlo kvůli nemožnosti vaginálního styku, 5 (4,3 %) kvůli bolesti v podbříšku a v 10 (8,7 %) případech byla ageneze dělohy asymptomatická a byla zjištěna náhodně (u 8 dívek při vyšetření břicha zobrazovacími metodami pro jiné než gynekologické obtíže a ve dvou případech při břišních operacích pro apendicitidu, resp. ovariální cystu).

Na základě nepřítomnosti/přítomnosti konkomitantních vrozených orgánových vad se soubor pacientek s MRKHS dělí do dvou podskupin – typy I a II (obrázek 10, tabulka 4). Na hodnocení výsledků této studie však toto dělení nemělo vliv, výsledky byly hodnoceny en bloc v celém souboru.



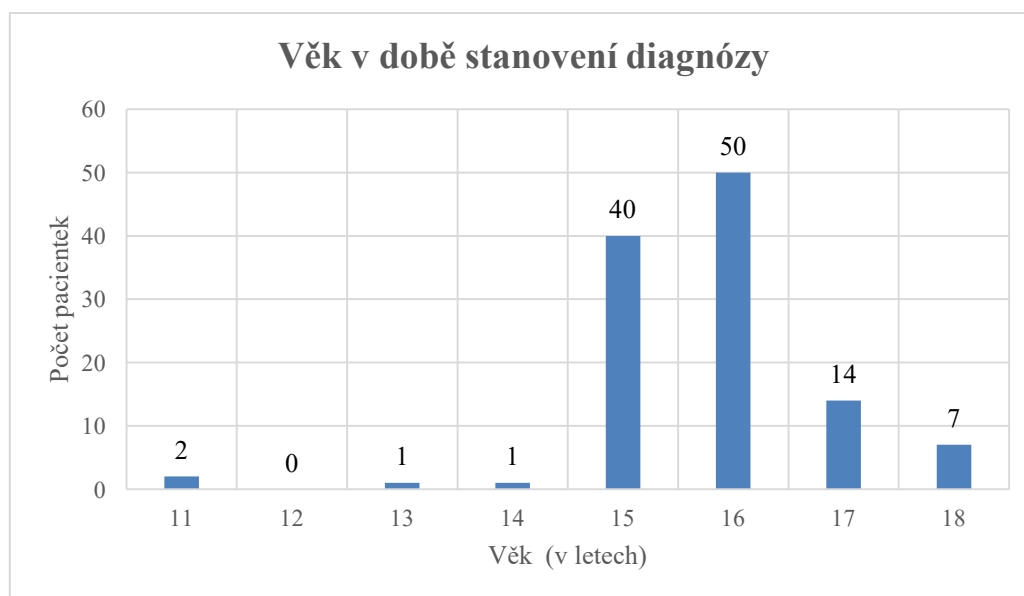
Obrázek 10 – Poměrné zastoupení typů MRKHS

Tabulka 4 – Konkomitantní orgánové vrozené vady v souboru 115 žen s MRKHS

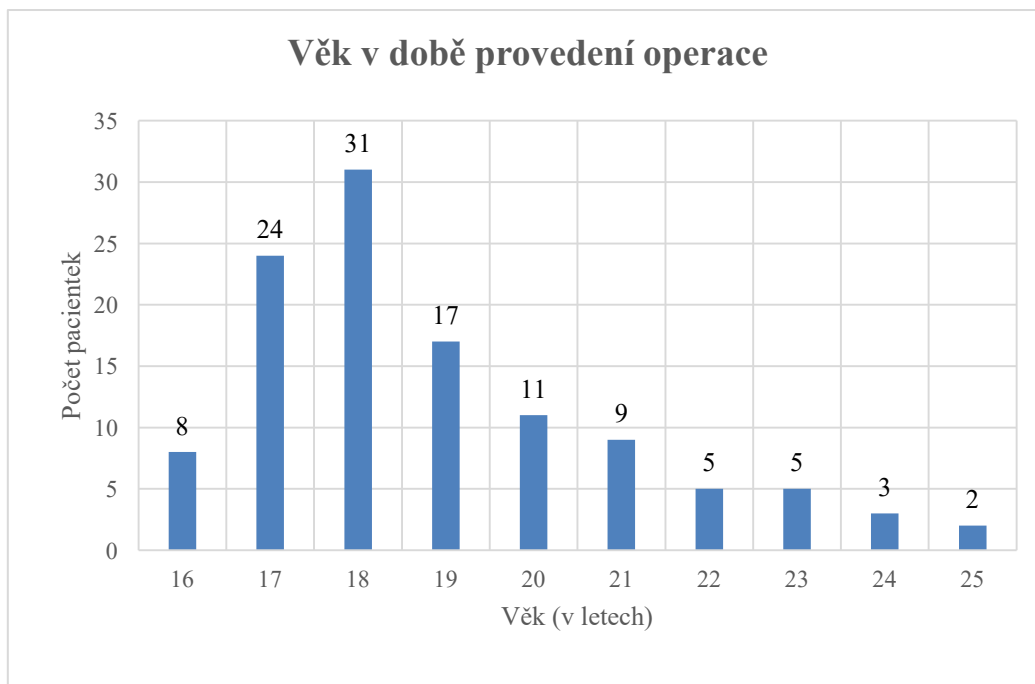
Přidružené malformace	Typ vady (n = počet pacientek)
Renální systém (24 žen; 20,9 %)	Unilaterální ageneze ledviny (n = 17) Dystopie ledviny (n = 5) Podkovovitá ledvina (n = 2)
Kardiovaskulární systém (11 žen; 9,6 %)	Defekt septa síní/komor (n = 8) Atrézie chlopně (n = 4); jeden případ v kombinaci s komorovým defektem
Skeletální systém (12 žen; 10,4 %)	Idiopatická skolióza (n = 10) Klippel-Feilův syndrom s fúzí obratlů a Sprengelova deformita lopatky (n = 1) Madelungova deformita s poruchou vývoje distální epifýzy rádia (n = 1)
Sluchový systém (0)	N/A

3. VÝSLEDKY

Z celkového počtu 115 u nás operovaných žen s MRKHS přijalo nabídku účasti ve studii celkem 70 (60,9 %) z nich. Průměrný věk souboru žen s MRKHS v době vyšetření a vyplnění všech dotazníků byl 30,1 let (17-47), přičemž průměrná doba od operace byla 11,1 let (1-20). V kontrolním souboru bylo 70 zdravých sexuálně aktivních žen bez vrozené vývojové vady pohlavních orgánů průměrného věku 30,6 let (23-34). Všechny tyto ženy podstoupily preventivní vyšetření v gynekologické ambulanci naší kliniky a souhlasily s vyšetřením a vyplněním standardizovaných dotazníků. Průměrná tělesná hmotnost souboru žen s MRKHS dosáhla 61 kg (37-90), průměrná výška byla 162,3 cm (144-180) a průměrný index tělesné hmotnosti (BMI) 21,96 kg/m² (15,20-33,2). Průměrný věk dívek v době stanovení diagnózy MRKHS byl 15,8 let (11-18). Vaginoplastika byla provedena průměrně v 18,9 letech (16-25). Věkové rozložení probandek v době stanovení diagnózy s maximem mezi 15. a 16. rokem života je znázorněno na obrázku 11. Věkové rozložení probandek podle věku v době vaginoplastiky s maximem mezi 17. a 19. rokem života je zaznamenáno na obrázku 12. Průměrná délka laparoskopicky asistované Vecchiettiho operace dosáhla 69 minut (35-120). Pacientky byly propuštěny po odstranění penilního fantomu z neovaginy do domácího léčení průměrně 14. den (12-18) po operaci.



Obrázek 11 – Věk v době stanovení diagnózy MRKHS



Obrázek 12 – Věk v době provedení Vecchiettiho vaginoplastiky

Celkem 56 (80 %) ze 70 účastnic studie s MRKHS žilo v dlouhodobých heterosexuálních partnerských vztazích. První pohlavní styk měly průměrně za 3 měsíce po vaginoplastice s frekvencí 1-2x týdně, přičemž orgasmu dosahovalo pravidelně 56 (80 %) z nich.

Až 70 % žen s MRKHS by chtělo porodit vlastní dítě a bylo by ochotno podstoupit složitou experimentální léčbu pomocí UTx a metod asistované reprodukce. Surogátní mateřství by na prvním místě volilo 20 % a adopci 10 % žen.

Posouzení anatomického úspěchu operace

Na první kontrolu za 6 týdnů po vaginoplastice se dostavilo všech 115 (100 %) operovaných žen. Kontrolní vyšetření v odstupu 6 měsíců od operace podstoupilo jen 91 (79 %) z nich. Celkem 87 pacientek mělo v 6 měsících po operaci pochvu délky minimálně 6 cm (obrázky 13 a 14). Jedna z operovaných žen přerušila pooperační dilatační léčbu kvůli bolestem a její neovagina měla délku pouhých 2,5 cm. Dvě ženy sice neměly žádné pooperační komplikace a dilatace prováděly pravidelně podle doporučení, ale délka jejich neovagin nebyla dostatečná (3, resp. 4 cm). Šestiměsíční follow-up odhalilo u jedné pacientky výrazné zkrácení neovaginy s dilatovanou uretrou následkem chybného pooperačního zavádění dilatátoru do močové trubice. V době konání studie byla ve sledovaném souboru 70 žen s MRKHS naměřena průměrná délka pochvy 8 cm ($\pm 2,5$ cm) s prostupností pro alespoň dva prsty, přičemž Vecchiettiho vaginoplastika byla provedena průměrně před 11 lety (1-20).



Obrázek 13 – Vaginální důlek před vaginoplastikou (archiv autora)



Obrázek 14 – Vyšetření neovaginy v gynekologických zrcadlech (archiv autora)

Výsledky dotazníků sexuální spokojenosti

Průměrné skóre dotazníku **FSFI** u žen s MRKHS bylo 29,18 bodů (2-36) a statisticky se nelišilo od průměrného skóre kontrolního souboru.

Výsledky dotazníku **FGSIS** hodnotí celkovou spokojenost s vlastním genitálem. Všechny ženy měly součet bodů nad cut-off hodnotou 7 bodů a průměrné skóre v obou souborech dosáhlo 19,78, resp. 19,75 bodů.

Průměrné skóre dotazníku **FSDS-R** dosáhlo u žen po vaginoplastice 14,28 bodů a v kontrolním souboru bylo průměrné skóre 13,14 bodů, tedy v obou případech nad mezním skóre 12 bodů (tabulka 5).

Tabulka 5 – Srovnání celkového skóre FSFI, FGSIS a FSDS-R u žen s MRKHS a vaginoplastikou a kontrolního souboru

	MRKHS (n = 70)	Kontroly (n = 70)	p-value
FSFI			
Touha	4,35	4,36	0,479
Vzrušení	4,95	4,79	0,190
Lubrikace	5,29	5,07	0,900
Orgasmus	4,46	4,26	0,029
Uspokojení	5,10	5,13	0,443
Bolest	5,03	5,04	0,490
TOTAL FSFI	29,18	28,65	0,064
FGSIS	19,78	19,75	0,234
FSDS-R	14,28	13,14	0,076

Skóre domén FSFI týkající se touhy, bolesti, lubrikace i vzrušení byly u žen po vaginoplastice srovnatelné s kontrolní skupinou zdravých žen, přičemž orgasmu dosahovaly ženy po vaginoplastice dokonce častěji. Skóre spokojenosti s vlastním genitálem dotazníku FGSIS prokázalo u obou skupin žen srovnatelné výsledky. Skóre dotazníku FSDS-R, resp. míra stresu spojená se sexem však byla vyšší u žen s MRKHS a vaginoplastikou.

Srovnání sexuality před a po vaginoplastice

Kvalita sexuality před a po Vecchiettiho operaci byla hodnocena v prospektivně sledovaném podsouboru 20 žen s MRKHS (tabulka 6). Před operací bylo celkové skóre FSFI u 13 pacientek pod hodnotou cut-off (26,55), tedy v pásmu sexuální dysfunkce, přičemž po operaci

zůstalo skóre pod cut-off pouze u tří žen. Průměrné celkové skóre FSFI před operací dosáhlo 21,29 bodů, ale po operaci se hodnota zvýšila na 30,33 bodů. Spokojenost s vlastním genitálem se po operaci rovněž zvýšila. Průměrné skóre dotazníku FGSIS ve skupině 20 žen bylo před operací 18,9 bodů (16-25) a po operaci 20,2 bodů (17-26). Průměrná hodnota dotazníku FSDS-R dosáhla před operací 29,7 bodů (9-52) a po operaci 16,15 bodů (0-42). Míra stresu spojená se sexuálním životem se tedy po vaginoplastice snížila.

Z výsledků této podskupiny pacientek vyplývá, že se pooperační skóre zlepšilo ve všech doménách dotazníku FSFI. Zvýšila se touha po sexuálním životě, vzrušení, lubrikace a dosažení orgasmu. Vyšší spokojenost se sexualitou může souviset i s nižší bolestivostí při pohlavním styku (zde vyšší číslo znamená menší bolest při styku). Všechny rozdíly ve výsledcích dotazníku FSFI jsou statisticky významné (tabulka 7).

Tabulka 6 – Srovnání skóre dotazníků FSFI, FGSIS a FSDS-R před a po Vecchiettiho vaginoplastice v podsouboru 20 žen s MRKHS

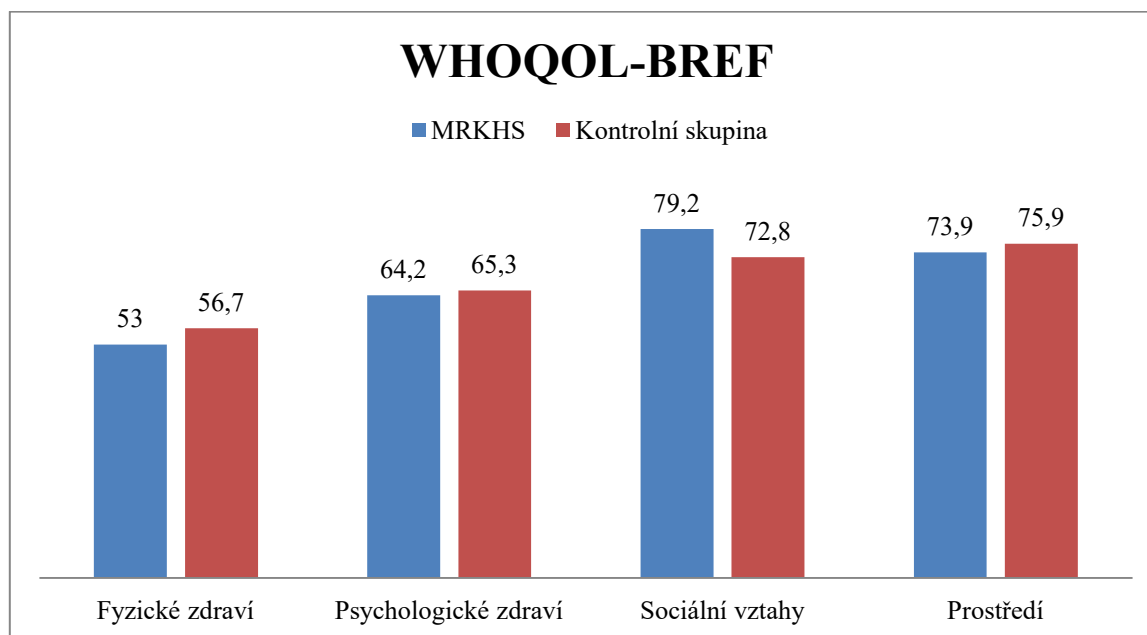
	FSFI – před operací	FSFI – po operaci	FGSIS – před operací	FGSIS – po operaci	FSDS-R – před operací	FSDS-R – po operaci
1	24,8	30,6	20	21	43	4
2	27,7	30	21	19	42	42
3	32,9	34	17	18	38	11
4	31,7	33,1	18	17	18	1
5	5	26,2	16	20	52	29
6	32,2	32,8	25	26	41	11
7	16	16,7	20	20	14	27
8	2,6	28,6	17	21	34	17
9	4,1	32,8	17	20	34	20
10	29,6	32,9	21	23	31	30
11	27,9	32,8	17	20	42	36
12	21,7	32,5	21	17	38	18
13	23,5	25,9	18	21	32	31
14	6,4	32	16	21	42	5
15	24,7	28	18	20	14	2
16	23	33,3	16	22	12	0
17	25	28,8	20	19	32	26
18	21,6	30,2	25	20	9	3
19	27,2	32,9	17	19	12	1
20	18,2	32,6	18	20	14	9
Průměr	21,29	30,33	18,9	20,2	29,7	16,15
p-value		0,000		0,046		0,001

Tabulka 7 – Srovnání jednotlivých domén FSFI před a po operaci u 20 žen s MRKHS

FSFI	Před operací	Po operaci	p-value
Touha	3,63	4,83	0,003
Vzrušení	3,46	5,23	0,000
Lubrikace	3,64	5,44	0,000
Orgasmus	3,22	4,44	0,007
Uspokojení	3,69	5,34	0,000
Bolest	3,64	5,04	0,010

Kvalita života

Ve skupině žen s neovaginou byly zaznamenány srovnatelné výsledky kvality života jako u zdravých žen kontrolní skupiny. O něco nižší skóre v doméně fyzického zdraví u žen s MRKHS by mohlo být vysvětleno vrozenou anatomickou odlišností. Ženy s MRKHS dosáhly naopak vyššího skóre v oblasti sociálních vztahů (79,2 vs. 72,8), přičemž tento výsledek by mohl vyplývat ze schopnosti udržení dlouhodobých partnerských vztahů těchto žen. Srovnání jednotlivých domén dotazníku WHOQOL-BREF ve skupině žen s MRKHS a kontrolní skupinou je zaznamenáno na obrázku 15.



Obrázek 15 – Srovnání skóre domén dotazníku WHOQOL-BREF u žen s MRKHS a v kontrolní skupině

4. DISKUZE

Primárním cílem léčby žen s MRKHS je vytvoření neovaginy k umožnění koitálních aktivit. Všechny pacientky našeho souboru podstoupily vaginoplastiku pomocí laparoskopicky asistované Vecchiettiho operace. Tyto ženy se rozhodly podstoupit chirurgické vytvoření neovaginy kvůli touze být kompletní ženou, být sexuálně aktivní a být vnímána sexuálním partnerem jako zdravá. Výsledný efekt operace byl při dodržení správné chirurgické techniky, dostatečné frekvenci časné pooperační dilatace a následné pravidelné sexuální rehabilitaci uspokojivý.

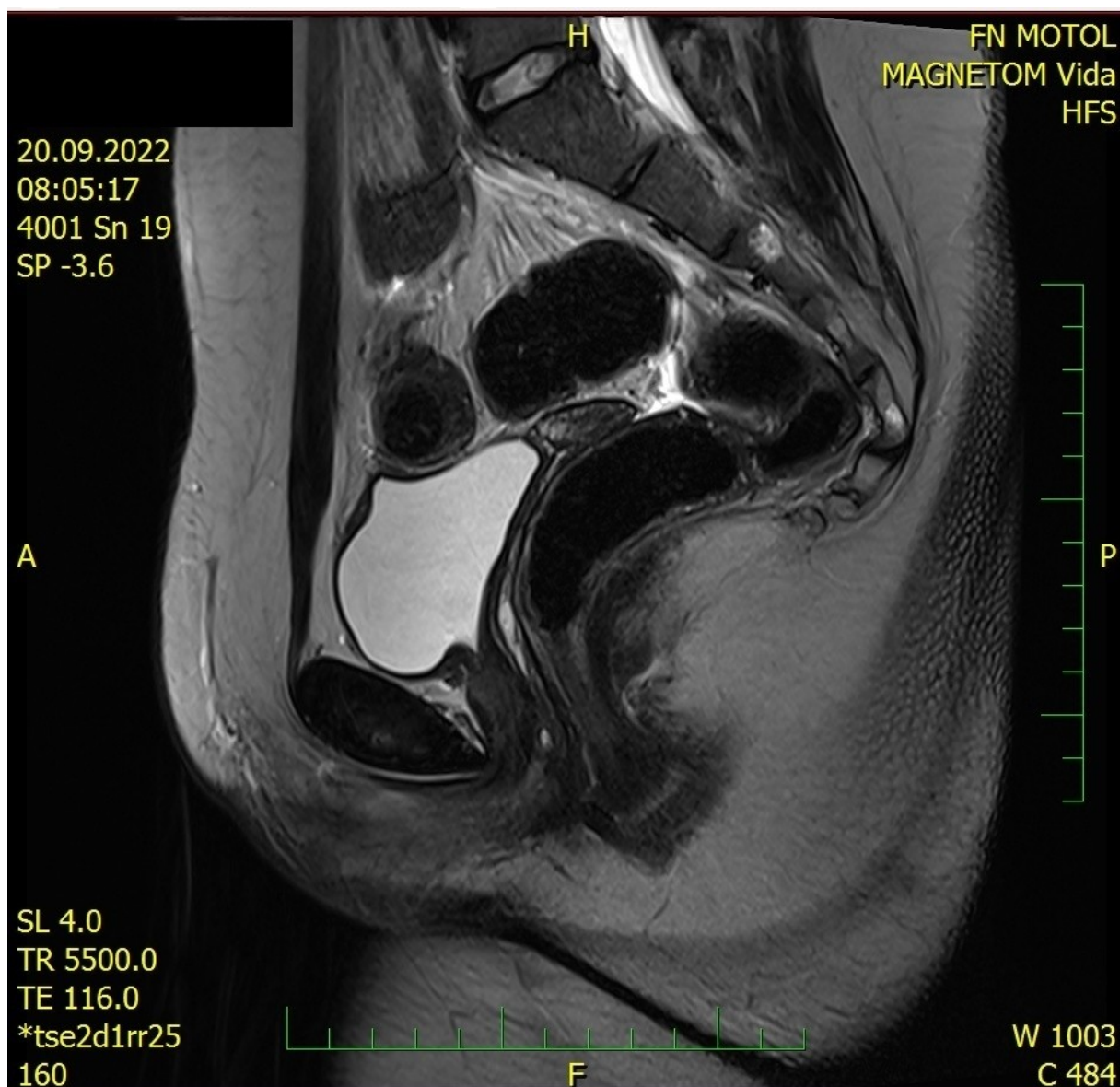
Nízká prevalence MRKHS je hlavním důvodem centralizace léčby do relativně malého počtu specializovaných pracovišť, které využívají obvykle jednu chirurgickou a jednu dilatační techniku. Na naší klinice již více než dvě desetiletí používáme laparoskopickou modifikaci Vecchiettiho vaginoplastiky. Jedná se o minimálně invazivní operaci, při které se neovagina vytváří v normální anatomické pozici mezi močovým měchýřem a rektum chirurgickou technikou, která je reprodukovatelná a v rukou erudovaného týmu efektivní a bezpečná. Výsledky této operace se v minulosti hodnotily podle morfologických kritérií, zejména podle délky a šířky neovaginy. Sexuální uspokojení je však ovlivněno i dalšími faktory, které mohou anatomický efekt této chirurgické léčby sexuologicky dále modifikovat. Některé konsekvence léčby žen s MRKHS pomocí vaginoplastiky podle Vecchiettiho, například sexuologické a ve vztahu k UTx, byly autory z naší kliniky popsány již v minulosti [Pastor et al., Chmel et al. 2018].

Studie hodnotící efektivitu vaginoplastik jsou prováděny na relativně malých souborech pacientek. Tyto studie zdůraznily potřebu psychologické a sexuologické podpory dívek jak v době stanovení diagnózy, tak po rekonstrukční operaci. Vysvětlení anatomických odlišností syndromu, možností dosažení kvalitního sexuálního života a mateřství patří mezi základní stavební kameny psychologické podpory v adolescenci. Nečekaná konfrontace s diagnózou MRKHS může u dospívající dívky významně ovlivnit formování ženské identity.

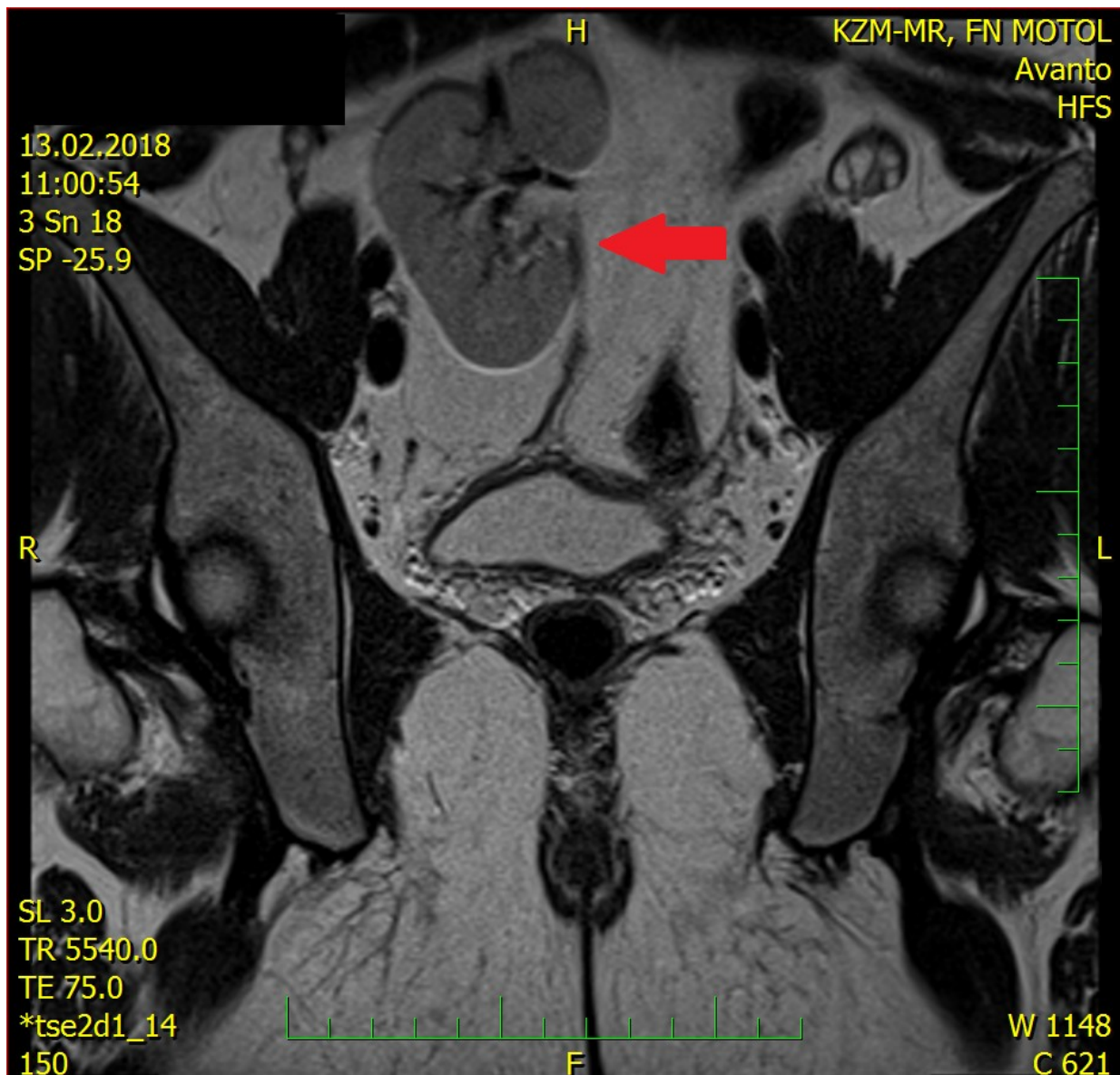
Celkem 19 pacientek (16,5 %) ze základního souboru 115 žen podstoupilo kvůli verifikaci MRKHS diagnostickou laparoskopii. Dostupnost zobrazovacích metod a stoupající kvalita vyšetření magnetickou rezonancí (obrázek 16) s vyšším rozlišením (1,5-3 Tesla) umožnily definitivně eliminovat z diagnostického procesu zbytečně morbidizující laparoskopii. Základním předpokladem diagnostiky MRKHS je všeobecné povědomí o existenci tohoto syndromu, a to zejména mezi pediatry a gynekology.

Typy a počty přidružených vrozených orgánových vad v základním souboru 115 pacientek jsou zaznamenány v tabulce 4. V souladu s výsledky evropských epidemiologických studií jsme nejčastěji detekovali konkomitantní anomálie uropoetického traktu. Na obrázku 17 je zobrazená dystopicky uložená ledvina. Všechny naše pacientky s defekty srdečních oddílů podstoupily v raném dětství korekční kardiokirurgickou operaci. Vzácné vady sluchového ústrojí se v našem souboru nevyskytly. Procentuální zastoupení jednotlivých vrozených vývojových vad v našem souboru odpovídá výsledkům studií z posledního desetiletí [Chen et al. 2021, Rall et al. 2015]. Unilaterální ageneze ledviny a páteřní skolióza jsou nejčastějšími vrozenými vadami u žen s MRKHS typu II [Herlin et al. 2020]. Dívky s vrozenými vadami dělohy a pochvy by měly být vyšetřeny i na přítomnost přidružených orgánových vad (a vice versa).

V literatuře jsou popsány kazuistické případy výskytu MRKHS v jedné rodině. U dvou dívek našeho souboru byly zaznamenány vrozené vývojové vady u příbuzných, které by mohly mít souvislost s MRKHS. Otec jedné dívky měl podkovovitou ledvinu, zatímco matka druhé zdvojenou ledvinu. Obě měly MRKHS typu II s extragenitálními malformacemi. První měla agenezi pravé ledviny a druhá defekt septa srdečních komor. MRKHS nebyl v příbuzenstvu našich probandek zaznamenán. Žádné vyšetření rodinných příslušníků však v rámci naší studie neproběhlo, a proto mohly být asymptomatické konkomitantní vrozené vady (např. ageneze ledviny) v rodinách našich probandek přítomné, ale nebyly zjištěné.



Obrázek 16 – Sagitální řez malé pánve u ženy s MRKHS na snímku magnetické rezonance – chybějící děloha a pochva (archiv autora)



Obrázek 17 – Dystopické uložení pravé ledviny na snímku magnetické rezonance (archiv autora)

Inguinální hernie a malignity u MRKHS

Zmínky o unilaterální, resp. bilaterální tříselné kýle s ovarii uloženými v kýlním vaku se v odborné literatuře objevily již ve čtyřicátých letech 20. století [Mayer et al., Bryan et al.]. Ve studii z 90. let 20. století byla tříselná kýla zaznamenána u 6 z 91 žen s MRKHS [Strübbe et al. 1993]. Dívky s MRKHS mají vyšší riziko vzniku tříselné kýly již v dětství [Al Omari et al., Verma et al.]. Sedmnáct pacientek (14,8 %) našeho souboru podstoupilo v dětství operaci inguinální hernie. V místě tříselného kanálu je břišní stěna tvořena aponeurózou zevního šikmého břišního svalu, transversální fascií a parietálním peritoneem. Tříselným kanálem prochází u žen ligamentum teres uteri. U obou pohlaví jím prochází vlákna nervus ilioinguinalis a ramus genitalis nervi genitofemoralis. Hlavní komplikací tříselné kýly je inkarcerace s ischemií obsahu kýlního vaku. Etiologie vzniku tříselné kýly u žen s MRKHS sice není dosud zřejmá, ale diskutuje se o nadměrné tažnosti ligamentum suspensorium ovarii spolu s poruchou fúze Müllerových vývodů a inkompletním uzávěrem processus vaginalis peritonei. Obsahem kýlního vaku mohou být v dětství i adnexa [Brooks et al.]. Znalost obsahu kýlního vaku před hernioplastikou je podmínkou výběru správné chirurgické techniky a neporanění cévního zásobení ovaria [Bleach et al.]. Všechny pacientky našeho souboru s MRKHS po vaginoplastice měly obě ovaria, což nás vede ke spekulaci, že jejich vaječníky nebyly v době operace obsahem kýlního vaku.

U žen s MRKHS nebylo prokázáno vyšší riziko vzniku ovariální malignity. Riziko maligní transformace je typické pro dysgenetické gonády v případě CAIS. I u tohoto syndromu je prokázáno vyšší riziko vzniku inguinální hernie. Dívky s agenezí dělohy a pochvy a tříselnou kýlou by měly mít vždy vyšetřený karyotyp, protože v případě CAIS se při hernioplastice doporučuje preventivní gonadektomie [Al Omari et al.].

Načasování vaginoplastiky

Na našem pracovišti provádíme vaginoplastiku až u psychosexuálně zralých dívek a žen s MRKHS. Naše pacientky proto podstupují před zvažovanou operací strukturovaný pohovor se sexuologem. Dívka s MRKHS se ve složitém období dospívání vyrovnává se svým hendikepem, který kompromituje vnímání ženskosti, mateřské touhy a plánování rodiny. Spolu s depresí plynoucí zejména ze sexuální nedokonalosti a neplodnosti však může dospívající dívka propadnout i neopodstatněné euforii a nekritickému nadšení pro úspěch vaginoplastiky. Pouze psychicky zralá pacientka může přijmout operaci, dyskomfort s ní spojený a náročný pooperační režim s bolestivými dilatacemi neovaginy. I potenciální rizika

spojená s chirurgickou léčbou (zejména rektovaginální a vesikovaginální píštěl, resp. stenóza pochvy) mohou být při rozhodování o vhodné metodě vytvoření neovaginy pomyslným jazýčkem na miskách vah.

Německá studie 129 žen s MRKHS odhalila vysoký počet těch, které byly před stanovením diagnózy MRKHS nesprávně léčeny. Až 12 % žen jejich souboru prodělalo neindikovanou hormonální léčbu k provokaci menstruačního krvácení a některé z nich i pokus o discizi předpokládaného atretického hymenu [Brucker et al.]. Bohužel, i v našem souboru mělo 9 dívek (7,8 %) zkušenost s provokací menstruace. Německá studie poukázala na kritický interval mezi stanovením diagnózy a provedením vaginoplastiky, v němž by měla začít profesionální psychologická podpora, přestože samotné pacientky tuto pomoc nežadají. V německém souboru byla diagnóza MRKHS stanovena průměrně v 16,2 letech, přičemž vaginoplastika proběhla průměrně o 3 roky později. Tyto parametry korelují s výsledky našeho souboru, protože diagnóza MRKHS byla v našem souboru stanovena průměrně v 15,8 (11-18) letech a průměrný interval mezi diagnózou a vytvořením neovaginy dosáhl 3,1 roku.

Vecchiettiho vaginoplastika je spojena s rizikem poranění okolních orgánů. U 5 pacientek našeho souboru byl poraněn močový měchýř (4,3 %) a v jednom případě rektum (0,87 %). Tato iatrogenní poranění vznikla v průběhu zavádění teflonových vodících vláken rektovesikálním prostorem. Integrita stěny močového měchýře a konečníku se při podezření na poranění kontroluje peroperačně endoskopicky. V případě poranění jednou z vodících jehel se Vecchiettiho aparát fixuje unilaterálně na vlákno, které bylo zavedeno správně. Naši nejzávažnější komplikací stupně IIIB Clavien-Dindo klasifikace [Clavien et al.] byl případ pacientky s neovagino-rektální píštělí, která byla zjištěna 13. pooperační den. V klinickém obraze dominovaly náhle vzniklé silné bolesti v podbříšku progredující do známek peritoneálního dráždění a laboratorních známek sepse. Okamžitě bylo provedeno vyšetření počítačovou tomografií, které prokázalo diskrétní únik střevního obsahu z poraněného rekta do nově vytvořené pochvy. Vzápětí byla provedena chirurgická revize břišní dutiny se založením dočasné kolostomie. Vzhledem k velkému rozsahu zánětlivého nálezu v malé pánvi musela být při této revizi neovagina zkrácena. Pacientka se zhojila, ale konečný anatomický i funkční efekt vaginoplastiky byl nedostatečný.

Poměr MRKHS typu I a II

V pěti evropských studiích publikovaných v letech 2010-2016 zahrnujících celkem 1259 žen s MRKHS mělo 53,8 % z nich typ I [Creatas et al. 2010, Oppelt et al. 2012, Rall et al. 2015,

Kapczuk et al. 2016, Herlin et al. 2016]. V našem souboru 115 žen s MRKHS bylo zastoupení typu I o něco vyšší (66,1 %). Ještě vyšší procentuální podíl typu I byl zaznamenán ve třech recentních asijských prevalenčních studiích zahrnujících v součtu 1923 žen, přičemž typ I mělo až 77,2 % z nich [Pan et al. 2016, Deng et al., Chen al. 2021]. V největším souboru 1055 žen s MRKHS byla prokázána nejnižší prevalence typu I (69,6 %) [Chen et al. 2021]. Nejvyšší prevalence typu I (92,8 %) byla prokázána v druhém největším souboru 594 žen [Pan et al. 2016]. Vrozené vývojové vady uropoetického systému, většinou unilaterální ageneze ledvin, jsou nejčastějšími (ve 30-40 %) přidruženými vrozenými vadami žen s MRKHS typu II v Evropě, kdežto v asijských zemích jsou nejčastějšími konkomitantními vrozenými vadami abnormality skeletu [Deng et al., Herlin et al. 2020, Kapczuk et al. 2021]. Na tyto rozdíly mohou mít vliv epigenetické faktory [Herlin et al. 2020].

Sexualita žen s MRKHS a neovaginou

Naše studie sexuality u žen s MRKHS po vytvoření neovaginy neprokázala ve srovnání s kontrolní skupinou zdravých žen s vlastní pochvou signifikantní rozdíly. Nekomplikovaná Vecchiettiho vaginoplastika s pravidelnými pooperačními dilatacemi neovaginy umožní vytvořit anatomicky i funkčně normální pochvu a zajistit kvalitní sexuální život. Naše studie prokázala, že takto chirurgicky vytvořená pochva může při pravidelné rehabilitaci zachovat délku a prostornost i v dlouhodobém follow-up od operace. Navíc ani prevalence sexuálních dysfunkcí se v našem souboru žen s MRKHS a neovaginou nelišila od žen kontrolního souboru. Skóre domény **touhy** bylo u žen po vaginoplastice srovnatelné se zdravými ženami s vlastní pochvou. Srovnatelného skóre bylo dosaženo i v doméně **bolesti** při pohlavním styku, přičemž právě zde by se vzhledem k rozsáhlé chirurgické intervenci v malé pánvi očekávalo spíše nižší celkové skóre u žen s MRKHS (vyšší bolest při sexuálním styku). V našem souboru žen s MRKHS a neovaginou byla zaznamenána vyšší kvalita **lubrikace**, což by mohlo vést ke spekulaci, že z funkčního hlediska se neovagina vyrovná pochvě zdravé ženy. Ženy po vaginoplastice dosáhly vyššího stupně **vzrušení** a se svou sexualitou byly **spokojené** srovnatelně s kontrolním souborem. **Orgasmus** může být u žen s MRKHS a neovaginou klitoridální i vaginální, přičemž vaginální orgasmus je vyvolán stimulací topořivých těles klitoridálního komplexu, který nevykazuje u žen s MRKHS anatomické odlišnosti [Chmel Jr, Nováčková et al. 2021]. Ženy našeho souboru s MRKHS dosahovaly po vaginoplastice orgasmu dokonce častěji než ženy kontrolního souboru.

Lepší sexuologické výsledky u žen po vaginoplastice (podle Whartona-Searse) prezentovala pouze malá rakouská srovnávací studie, která prokázala vyšší celkové skóre dotazníku FSFI ve skupině 10 žen s neovaginou než v kontrolní skupině 20 žen s vlastní pochvou [Leithner et al.]. Majorita studií srovnávajících soubory žen s MRKHS a neovaginou vytvořenou různými chirurgickými metodami s kontrolními skupinami publikovala srovnatelné skóre dotazníku FSFI: po Davydovově vaginoplastice [Liu X et al., Zhao et al.], intestinální vaginoplastice [Communal et al.], různých modifikacích McIndoeovy techniky [Fotopoulou et al., Zhu et al.] a Vecchiettiho vaginoplastice [Csermely et al., Çetin et al., Pastor et al.]. Několik studií však prokázalo ve srovnání se ženami s vlastní pochvou nižší celkové skóre dotazníků FSFI u žen s neovaginou [Fedele et al. 2010, Allen et al., Liao et al., Callens et al. 2012, Fliegner et al.].

Celkové skóre FSFI bylo v našem podsouboru 20 žen s MRKHS před vaginoplastikou pod cut-off hodnotou (26,55) ve 13 případech, ale po operaci pouze ve třech. Obdobné výsledky zaznamenala i recentní německá studie, která hodnotila sexualitu žen před Vecchiettiho operací a za 6, resp. 12 měsíců po ní. Tato studie prokázala postupné zlepšování sexuality a zvyšování celkové hodnoty FSFI v průběhu ročního follow-up (před operací 20,8 bodů, za 6 měsíců po operaci 27,9 bodů a za 12 měsíců po operaci 28,4 bodů) [Rall et al. 2021].

5. ZHODNOCENÍ HYPOTÉZ

Hypotéza 1 – Ženy s MRKHS a neovaginou jsou méně spokojené se svým sexuálním životem.

Parametry standardizovaných sexuologických dotazníků FSFI, FSDS-R a FGSIS neprokázaly v obou souborech, s výjimkou domény orgasmu, signifikantní rozdíly v doménách sexuálních funkcí, vztahu k vlastnímu genitálu i v míře stresu spojeném s pohlavním životem. Ženy s MRKHS chtějí žít kvalitní sexuální život a za primární cíl léčby považují vytvoření plnohodnotné neovaginy umožňující koitální sexuální aktivitu identickou s ženami s vlastní pochvou. Pacientky s vyšší compliance s pooperační dilatací neovaginy mají kvalitnější sexuální život.

Hypotéza 2 – Sexuální dysfunkce jsou u žen s MRKHS a neovaginou častější než u žen s vlastní dělohou a pochvou.

FSD jsou kromě jiného determinovány bodovou hodnotou dotazníku FSFI pod cut-off skóre 26,55 bodů a bodovou hodnotou dotazníku FSDS-R 12 a více bodů [Derogatis et al., Rosen et al., Weijenborg et al.]. V našem souboru 70 žen s neovaginou byly FSD potvrzeny u 12 žen (17,1 %), přičemž v kontrolní skupině zdravých žen byly FSD prokázány rovněž v 17,1 % případů, což by nás mohlo vést ke spekulaci, že vrozená anatomická odlišnost pohlavních orgánů žen s MRKHS není predisponujícím rizikovým faktorem vzniku FSD.

Hypotéza 3 – Ženy s MRKHS a neovaginou dosahují orgasmu stejně často jako ženy s vlastní dělohou a pochvou.

Výsledná hodnota domény orgasmu v dotazníku FSFI byla signifikantně vyšší u žen s MRKHS než u žen zdravých. Orgasmus jako komplexní prožitek sexuálního života je podmíněn stimulací klitoridálního komplexu, který u žen s MRKHS nevykazuje anatomické odlišnosti od zdravých žen s vlastní pochvou, což jsme potvrdili vyšetřením malé pánve pomocí magnetické rezonance. Koitálního orgasmu dosahovalo pravidelně 80 % našeho souboru žen s neovaginou, přičemž obdobné výsledky byly zaznamenány i v souboru kontrolním.

Hypotéza 4 – Ženy s MRKHS se aktivně zajímají o dosažení mateřství.

Všechny pacientky s MRKHS byly již před prvním pohovorem v rámci studie informovány o možnosti dosáhnout mateřství kombinací experimentální UTx a metod asistované reprodukce

[Chmel et al. 2018]. Pro 70 % žen s vaginoplastikou byla tato možnost první volbou, a to i po informaci o dosud neznámých rizicích spojených s odběrem dělohy od žijící dárkyně i transplantací děložního štěpu příjemkyni, o reálně hrozícím neúspěchu otěhotnění pomocí metod asistované reprodukce po UTx a o možném předčasném porodu se všemi konsekvencemi plynoucími z prematurity novorozence. Surogátní mateřství zvažovalo jako první možnost dosažení mateřství 20 % žen našeho souboru žen s MRKHS, přičemž adopci by jako první variantu zvolilo pouze 10 %. Hlavním důvodem nízkého zájmu o adopci byla touha neplodného páru mít geneticky vlastního potomka.

Hypotéza 5 – Neplodnost žen s MRKHS a neovaginou negativně ovlivňuje kvalitu jejich života.

Výsledky naší studie prokázaly, že delší časový interval mezi stanovením diagnózy MRKHS a vaginoplastikou umožnil ženám lépe přijmout neplodnost jako integrální součást svého zdravotního hendikepu, který ovlivňuje psychosexuální život. Ženy s MRKHS jsou nuceny přijmout sterilitu podmíněnou absolutním uterinním faktorem infertility v nižším věku než ženy léčené pro primární sterilitu z jiných příčin, které se mohou v průběhu života objevit. Diagnóza MRKHS je odhalena v období adolescence, přičemž v této fázi života nemůže mít dospívající dívka dostatek zkušeností umožňujících získat racionální náhled na svou situaci. Výsledky našeho dotazníkového šetření prokázaly, že kvalita života žen s MRKHS a neovaginou může být srovnatelná s populací zdravých žen.

6. SILNÉ A SLABÉ STRÁNKY STUDIE

Mezi silné stránky studie patří zejména velikost souboru a použití standardizovaných mezinárodních dotazníků kvality života a sexuality, které umožnily objektivní hodnocení a kvantifikovatelné srovnání našich výsledků s výsledky jiných komparativních studií.

Předkládaná práce má však i některé limitace. Za prvé, analýza se týkala pouze žen s MRKHS a neovaginou vytvořenou pomocí Vecchiettiho vaginoplastiky. Za druhé, analýza intimních sexuologických parametrů mohla být limitujícím faktorem, který část žen s MRKHS odradil od účasti ve studii. Nelze proto vyloučit riziko selekčního bias, kdy právě ženy po vaginoplastice s většími nebo naopak žádnými sexuálními problémy na svou účast ve studii a priori rezignovaly. Za třetí, delší doba od vaginoplastiky pomáhá ženám s MRKHS se lépe adaptovat na svou situaci, a proto nelze vyloučit, že lépe komponované pacientky s dlouhým follow-up po operaci mohly mít nižší zájem o účast v této studii. Za čtvrté, standardizované sexuologické dotazníky nejsou primárně koncipované pro ženy s vrozenými vadami pohlavních orgánů, ale kvalitnější reprodukovatelné vědecké instrumenty nejsou v současnosti k dispozici.

7. ZÁVĚR A DOPORUČENÍ

Předložená disertační práce se ve své teoretické části věnuje vrozeným vývojovým vadám ženského genitálu a jejich souvislosti s psychosexuálními a reprodukčními problémy, přičemž v empirické části se zaměřuje výlučně na nejzávažnější vrozenou vadu gynekologických orgánů – MRKHS s agenezí dělohy a pochvy. V teoretické části jsou vrozené vývojové vady ženského genitálu rozděleny didakticky do skupin a jsou popsány hlavní aspekty MRKHS. Jsou zde prezentovány i chirurgické a nechirurgické metody vytvoření neovaginy, které s sebou přináší transplantační a reprodukční rizika vztahující se k případné budoucí UTx. V etiopatogenezi syndromu jsou zmíněny aktuální poznatky o genetickém testování kandidátních genů, které se podílejí na tvorbě a splývání Müllerových vývodů. Empirická část studie se zabývá analýzou chirurgických výsledků vaginoplastiky podle Vecchiettiho, ale zaměřuje se zejména na hodnocení kvality života a sexuality žen s MRKHS po vytvoření neovaginy a preferenci metody dosažení mateřství. Jsou zde stanoveny i cíle výzkumu a hypotézy, charakteristika souborů pacientek a metodika sběru dat, jejich zpracování a hodnocení. V závěru disertační práce jsou zhodnoceny stanovené hypotézy a prezentovány silné a slabé stránky výzkumu.

MRKHS patří do skupiny tzv. raritních onemocnění. Dosavadní výzkum jednotlivých aspektů tohoto syndromu byl proto limitován studii na relativně malých souborech zahrnujících nižší desítky léčených pacientek. Naše studie má ambici přispět k výzkumu chirurgické a funkční efektivity v Evropě nejčastěji prováděné vaginoplastiky podle Vecchiettiho. Neméně významnou část disertační práce představuje analýza skóre mezinárodních validovaných sexuologických dotazníků prokazujících vliv této operace na sexuální život probandek. Výsledky výzkumu předložené v této disertační práci jsou sice nadějně, ale měly by být potvrzeny či vyvráceny dalšími studii na obdobně velkých souborech pacientek s MRKHS a neovaginou.

8. SOUPIS BIBLIOGRAFICKÝCH CITACÍ

1. Acar O, Sofer L, Dobbs RW et al. Single port and multiport approaches for robotic vaginoplasty with the Davydov technique. *Urology* 2020;138:166-173. doi: 10.1016/j.urology.2019.11.043.
2. ACOG Committee Opinion No. 728 Summary: Müllerian Agenesis: Diagnosis, management, and treatment. *Obstet Gynecol* 2018;131(1):196-197. doi: 10.1097/AOG.0000000000002452.
3. Adamiak-Godlewska A, Skorupska K, Rechberger T et al. Urogynecological and sexual functions after Vecchietti reconstructive surgery. *Biomed Res Int* 2019;2019:2360185. doi: 10.1155/2019/2360185.
4. Aittomaki K, Eroila H, Kajanoja P. A population-based study of the incidence of Müllerian aplasia in Finland. *Fertil Steril* 2001;76:624–625. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01963-x.
5. Al Omari W, Hashimi H, Al Bassam MK. Inguinal uterus, fallopian tube, and ovary associated with adult Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 2011;95(3):1119.e1-1119.e11194. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.09.065.
6. Allen LM, Lucco KL, Brown CM et al. Psychosexual and functional outcomes after creation of a neovagina with laparoscopic Davydov in patients with vaginal agenesis. *Fertil Steril* 2010;94(6):2272-2276. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.02.008.
7. Baruch Y, Nale R, Parma M et al. Lower urinary tract symptoms in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome after neo-vagina creation by Davydov's procedure. *Int Urogynecol J* 2020;31(12):2529-2533. doi: 10.1007/s00192-020-04311-7.
8. Ben Temime R, Najjar I, Chachia A et al. Imperforate hymen: a series of 13 cases. *Tunis Med* 2010;88(3):168-171.
9. Benedetti Panici P, Maffucci D, Ceccarelli S et al. Autologous in vitro cultured vaginal tissue for vaginoplasty in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: anatomic and functional results. *J Minim Invasive Gynecol* 2015;22(2):205-211. doi: 10.1016/j.jmig.2014.09.012.
10. Bianchi M, Sola V, Ricci P, Pomes C. Late postoperative urinary stress incontinence after a laparoscopic-assisted Vecchietti procedure for neovagina creation in a patient with Rokitansky syndrome: successful treatment with the TVT-O technique. *J Minim Invasive Gynecol* 2007;14(1):116-118. doi: 10.1016/j.jmig.2006.07.006.

11. Bleach CC, Vogt KS. A case of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome diagnosed in infancy after evaluation of palpable gonads. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020;33(6):733-734. doi: 10.1016/j.jpag.2020.07.013.
12. Brander EPA, Vincent S, McQuillan SK. Transverse vaginal septum resection: Technique, timing, and the utility of dilation. A scoping review of the literature. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2022;35(1):65-72. doi: 10.1016/j.jpag.2021.09.002.
13. Brännström M, Johannesson L, Bokström H et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 2015;385(9968):607-616. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61728-1.
14. Brooks G, Bisoffi S, Virgone C, Gamba P. Inguinal hernia containing the uterus in the pediatric patient: a systematic review. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2022;35(2):182-187. doi: 10.1016/j.jpag.2021.11.007.
15. Brucker SY, Pösch LS, Graf J et al. Rare genital malformations in women's health research: sociodemographic, regional, and disease-related characteristics of patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *BMC Womens Health* 2020;20(1):135. doi: 10.1186/s12905-020-00969-9.
16. Bryan AL, Nigro JA, Counseller VS. One hundred cases of congenital absence of the vagina. *Surg Gynecol Obstet* 1949;88(1):79-86.
17. Callens N, De Cuypere G, De Sutter P et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update* 2014;20(5):775-801. doi: 10.1093/humupd/dmu024.
18. Callens N, De Cuypere G, Wolffenbuttel KP et al. Long-term psychosexual and anatomical outcome after vaginal dilation or vaginoplasty: a comparative study. *J Sex Med* 2012;9(7):1842-1851. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02747.x.
19. Carrard C, Chevret-Measson M, Lunel A, Raudrant D. Sexuality after sigmoid vaginoplasty in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 2012;97(3):691-696. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.12.015.
20. Çetin C, Soysal C, Ürünsak İF et al. Long-term outcomes of laparoscopic Bean vaginoplasty (modified Vecchietti procedure) for Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2016;26(8):591-595. doi: 10.1089/lap.2016.0031.
21. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML et al. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009;250(2):187-196. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2.

22. Communal PH, Chevret-Measson M, Golfier F, Raudrant D. Sexuality after sigmoid colpopoiesis in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome. *Fertil Steril* 2003;80(3):600-606. doi: 10.1016/s0015-0282(03)00796-9.
23. Creatsas G, Deligeoroglou E, Christopoulos P. Creation of a neovagina after Creatsas modification of Williams vaginoplasty for the treatment of 200 patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 2010;94(5):1848-1852. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.064.
24. Creatsas G, Deligeoroglou E, Makrakis E et al. Creation of a neovagina following Williams vaginoplasty and the Creatsas modification in 111 patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 2001;76(5):1036-1040. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02836-9.
25. Csermely T, Halvax L, Sárkány A et al. Sexual function after modified laparoscopic Vecchietti's vaginoplasty. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011;24(3):147-152. doi: 10.1016/j.jpag.2010.12.008.
26. Dabaghi S, Mitra Z, Ilkhani M. Sexual satisfaction in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome after surgical and non-surgical techniques: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2019;30(3):353-362. doi: doi: 10.1007/s00192-018-3854-5.
27. Dar S, Lazer T, Swanson S et al. Assisted reproduction involving gestational surrogacy: an analysis of the medical, psychosocial and legal issues: experience from a large surrogacy program. *Hum Reprod* 2015;30(2):345-352. doi: 10.1093/humrep/deu333.
28. Davydov SN, Zhvitiashvili OD. Formation of vagina (colpopoiesis) from peritoneum of Douglas pouch. *Acta Chir Plast* 1974;16(1):35-41.
29. Dell'Edera D, Allegretti A, Ventura M et al. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome with 22q11.21 microduplication: a case report. *J Med Case Rep* 2021;15(1):208. doi: 10.1186/s13256-021-02716-6.
30. Deng S, He Y, Chen N, Zhu L. Spectrum of type I and type II syndromes and associated malformations in Chinese patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: A retrospective analysis of 274 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019;32(3):284-287. doi: 10.1016/j.jpag.2018.07.007.
31. Derogatis L, Clayton A, Lewis-D'Agostino D et al. Validation of the female sexual distress scale-revised for assessing distress in women with hypoactive sexual desire disorder. *J Sex Med* 2008;5(2):357-364. doi: 10.1111/j.1743-6109.2007.00672.x.
32. Engstad JE. Artificial vagina. *J Lancet* 1917;37:329–331.

33. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76(3):245-251. doi: 10.1016/s0020-7292(01)00597-5.
34. Fedele F, Bulfoni A, Salvatore S, Candiani M. Fertility options in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2021;48(3):453-460. doi.org/10.31083/j.ceog.2021.03.2442.
35. Fedele L, Busacca M, Candiani M, Vignali M. Laparoscopic creation of a neovagina in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome by modification of Vecchiatti's operation. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(1):268-269. doi: 10.1016/0002-9378(94)90482-0.
36. Fedele L, Frontino G, Restelli E et al. Creation of a neovagina by Davydov's laparoscopic modified technique in patients with Rokitansky syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202(1):33.e1-33.e336. doi: 10.1016/j.ajog.2009.08.035.
37. Fliegner M, Krupp K, Brunner F et al. Sexual life and sexual wellness in individuals with complete androgen insensitivity syndrome (CAIS) and Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome (MRKHS). *J Sex Med* 2014;11(3):729-742. doi: 10.1111/jsm.12321.
38. Fontana L, Gentilin B, Fedele L et al. Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Clin Genet* 2017;91(2):233-246. doi: 10.1111/cge.12883.
39. Fotopoulou C, Sehouli J, Gehrman N et al. Functional and anatomic results of amnion vaginoplasty in young women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 2010;94(1):317-323. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.01.154.
40. Frank RT. The formation of an artificial vagina without operation. *Am J Obstet Gynecol* 1938;35(6):1053-1055.
41. Friedler S, Grin L, Liberti G et al. The reproductive potential of patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome using gestational surrogacy: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2016;32(1):54-61. doi: 10.1016/j.rbmo.2015.09.006.
42. Giannesi A, Marchiole P, Benchaib M et al. Sexuality after laparoscopic Davydov in patients affected by congenital complete vaginal agenesis associated with uterine agenesis or hypoplasia. *Hum Reprod* 2005;20(10):2954-2957. doi: 10.1093/humrep/dei152.
43. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH et al. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. *Hum Reprod* 2016;31(1):2-7. doi: 10.1093/humrep/dev264.
44. Heller-Boersma JG, Schmidt UH, Edmonds DK. Psychological distress in women with uterovaginal agenesis (Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser Syndrome, MRKH). *Psychosomatics* 2009;50(3):277-281. doi: 10.1176/appi.psy.50.3.277.

45. Herbenick D, Reece M. Development and validation of the female genital self-image scale. *J Sex Med* 2010;7(5):1822-1830. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01728.x.
46. Herlin M, Bjørn AM, Rasmussen M et al. Prevalence and patient characteristics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a nationwide registry-based study. *Hum Reprod* 2016;31(10):2384-2390. doi: 10.1093/humrep/dew220.
47. Herlin M, Højland AT, Petersen MB. Familial occurrence of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2014;164A(9):2276-2286. doi: 10.1002/ajmg.a.36652.
48. Herlin MK, Le VQ, Højland AT et al. Whole-exome sequencing identifies a GREB1L variant in a three-generation family with Müllerian and renal agenesis: a novel candidate gene in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. A case report. *Hum Reprod* 2019;34(9):1838-1846. doi: 10.1093/humrep/dez126.
49. Herlin MK, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. *Orphanet J Rare Dis* 2020;20;15(1):214. doi: 10.1186/s13023-020-01491-9.
50. Hobzová P, Chubanovová N, Nováčková M. Distální vaginální ageneze a diferenciální diagnostika dalších příčin hematokolpos. *Ceska Gynekol* 2022;87(5):350-355.
51. Hořejší J. Congenital developmental defects of derivatives of müllerian ducts. *Endocr Dev* 2012;22:251-270. doi: 10.1159/000331689.
52. Hricko M, Chmel R Jr, Pastor Z. Myomatóza děložních rudimentů u pacientky se syndromem Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. *Ceska Gynekol* 2021;86(1):36-39.
53. Chen N, Pan H, Luo G et al. Clinical characteristics of 1,055 Chinese patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a nationwide multicentric study. *Fertil Steril* 2021;116(2):558-565. doi: 10.1016/j.fertnstert.2021.02.033.
54. Chen N, Song S, Duan Y et al. Study on depressive symptoms in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: an analysis of 141 cases. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15(1):121. doi: 10.1186/s13023-020-01405-9.
55. Cheroki C, Krepischi-Santos AC, Szuhai K et al. Genomic imbalances associated with müllerian aplasia. *J Med Genet* 2008;45(4):228-232. doi: 10.1136/jmg.2007.051839.
56. Chmel R, Novackova M, Janousek L et al. Revaluation and lessons learned from the first 9 cases of a Czech uterus transplantation trial: Four deceased donor and 5 living donor uterus transplantations. *Am J Transplant* 2019;19(3):855-864. doi: 10.1111/ajt.15096.

57. Chmel R, Novackova M, Pastor Z. Lessons learned from the Czech uterus transplant trial related to surgical technique that may affect reproductive success. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2020;60(4):625-627. doi: 10.1111/ajo.13184.
58. Chmel R, Novackova M, Pastor Z, Fronek J. The interest of women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome and laparoscopic Vecchiotti neovagina in uterus transplantation. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2018;31(5):480-484. doi: 10.1016/j.jpag.2018.04.007.
59. Chmel R Jr, Nováčková M, Chubanovová N, Pastor Z. Sexualita žen se syndromem Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. *Ceska Gynekol* 2021;86(3):194-199.
60. Chmel R Jr, Pastor Z, Mužík M et al. Syndrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser – ageneze dělohy a pochvy: aktuální znalosti a terapeutické možnosti. *Ceska Gynekol* 2019;84(5):386-392.
61. Chmel R Jr, Pastor Z, Novackova M, Chmel R. Robot-assisted donor hysterectomy in uterus transplantation - a modality to increase reproducibility. *Ginekol Pol* 2021;92(7):528-531. doi: 10.5603/GP.a2021.0052.
62. Chmel R Jr, Pastor Z, Novackova M et al. Methods for neovagina creation in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome for subsequent uterus transplantation. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2021;165(4):360-366. doi: 10.5507/bp.2021.049.
63. Chubanovová N, Chmel R Jr, Kelčík R et al. Hymenální atrezie – vzácná kongenitální anomálie s rizikem pozdního stanovení diagnózy. *Ceska Gynekol* 2022;87(2):118-123.
64. Ingram JM. The bicycle seat stool in the treatment of vaginal agenesis and stenosis: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140(8):867-873.
65. Jacquinet A, Boujemla B, Fasquelle C et al. GREB1L variants in familial and sporadic hereditary urogenital adysplasia and Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Clin Genet* 2020;98(2):126-137. doi: 10.1111/cge.13769.
66. Janota J, Orlova E, Novackova M et al. Three-year follow-up results of two children born from transplanted uterus. *Biomed Papers Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2023;167(4):370-375. doi: 10.5507/bp.2023.042.
67. Jones BP, Kasaven L, Vali S et al. Uterine transplantation: review of livebirths and reproductive implications. *Transplantation* 2021;105(8):1695-1707. doi: 10.1097/TP.0000000000003578.

68. Kapczuk K, Iwaniec K, Friebe Z, Kędzia W. Congenital malformations and other comorbidities in 125 women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;207:45-49. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.10.014.
69. Kapczuk K, Kędzia W. Primary amenorrhea due to anatomical abnormalities of the reproductive tract: Molecular insight. *Int J Mol Sci* 2021;22(21):11495. doi: 10.3390/ijms222111495.
70. Kim MA, Kim HS, Kim YH. Reproductive, obstetric and neonatal outcomes in women with congenital uterine anomalies: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2021;10(21):4797. doi: 10.3390/jcm10214797.
71. Kimberley N, Hutson JM, Southwell BR, Grover SR. Well-being and sexual function outcomes in women with vaginal agenesis. *Fertil Steril* 2011;95(1):238-241. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.05.061.
72. Kosti K, Athanasiadis L, Goulis DG. Long-term consequences of androgen insensitivity syndrome. *Maturitas* 2019;127:51-54. doi: 10.1016/j.maturitas.2019.06.004.
73. Lambert AE, Mukati M, Shobeiri SA. Metastatic cancer in sigmoid neovagina: a case report. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2013;19(1):56-57. doi: 10.1097/SPV.0b013e318278cc5d.
74. Ledig S, Wieacker P. Clinical and genetic aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Med Genet* 2018;30(1):3-11. doi: 10.1007/s11825-018-0173-7.
75. Lefkowitz A, Edwards M, Balayla J. The Montreal criteria for the ethical feasibility of uterine transplantation. *Transpl Int*. 2012;25(4):439-447. doi: 10.1111/j.1432-2277.2012.01438.x.
76. Leithner K, Naderer A, Hartung D et al. Sexual and psychosocial functioning in women with MRKHS after neovaginoplasty according to Wharton-Sheares-George: A case control study. *PLoS One* 2015;10(4):e0124604. doi: 10.1371/journal.pone.0124604.
77. Liao LM, Conway GS, Ismail-Pratt I et al. Emotional and sexual wellness and quality of life in women with Rokitansky syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(2):117.e1-117.e1176. doi: 10.1016/j.ajog.2011.03.013.
78. Liu H, Zhang H, Wang C, Dang Q. Efficacy and safety of laparoscopic vaginoplasty using the peritoneal flap and cervicoplasty in patients with congenital cervical and complete vaginal atresia: a pilot study. *Ann Transl Med* 2023;11(6):257. doi: 10.21037/atm-23-217.
79. Liu X, Liu M, Hua K et al. Sexuality after laparoscopic peritoneal vaginoplasty in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Minim Invasive Gynecol* 2009;16(6):720-729. doi: 10.1016/j.jmig.2009.07.018.

80. Makiyan Z. Studies of gonadal sex differentiation. *Organogenesis* 2016;12(1):42-51. doi: 10.1080/15476278.2016.1145318.
81. Martens L, Tannennbaum L, Van Kuijk SMJ et al. Laparoscopic Davydov versus Vecchietti neovaginoplasty in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome; a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2023; Dec 15:S0015-0282(23)02082-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.12.015.
82. Masters WH, Johnson VE. *Human sexual response*. Toronto: Bantam Books 1966.
83. Mayer V, Templeton FG. Inguinal ectopia of the ovary and fallopian tube: review of the literature and report of the case of an infant. *Arch Surg* 1941;43(3):397-408. doi: 10.1001/archsurg.1941.01210150073005.
84. McIndoe AH, Bannister JB. An operation for the cure of congenital absence of vagina. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1938;45:490.
85. McQuillan SK, Grover SR. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: systematic review. *Int Urogynecol J* 2014;25(3):299-311. doi: 10.1007/s00192-013-2221-9.
86. Miao Y, Wen J, Huang L et al. Diagnosis and management of ovarian tumor in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Biomed Res Int* 2018;2018:2369430. doi: 10.1155/2018/2369430.
87. Mikhael S, Dugar S, Morton M et al. Genetics of agenesis/hypoplasia of the uterus and vagina: narrowing down the number of candidate genes for Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *Hum Genet* 2021;140(4):667-680. doi: 10.1007/s00439-020-02239-y.
88. Morcel K, Camborieux L, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:13. doi: 10.1186/1750-1172-2-13.
89. Niederberger C, Pellicer A, Cohen J et al. Forty years of IVF. *Fertil Steril* 2018;110(2):185-324.e5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.06.005.
90. Nodale C, Vescarelli E, D'Amici S et al. Characterization of human vaginal mucosa cells for autologous in vitro cultured vaginal tissue transplantation in patients with MRKH syndrome. *Biomed Res Int* 2014;2014:201518. doi: 10.1155/2014/201518.
91. Nováčková M, Pastor Z, Matěcha J et al. Těhotenství u žen po transplantacích solidních orgánů. *Ceska Gynekol* 2018;83(1):62-68.
92. Oelschlager AM, Debiec K, Appelbaum H. Primary vaginal dilation for vaginal agenesis: strategies to anticipate challenges and optimize outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016;28(5):345-9. doi: 10.1097/GCO.0000000000000302.

93. Ongun H, Celik K, Arayici S et al. Miracles of science: Birth after uterus transplantation. *J Obstet Gynecol Res* 2024;50(1):5-14. doi: 10.1111/jog.15825.
94. Oppelt P, Renner SP, Brucker S et al. The VCUAM (Vagina Cervix Uterus Adnex-associated Malformation) classification: a new classification for genital malformations. *Fertil Steril* 2005;84(5):1493-1497. doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.05.036.
95. Oppelt P, Renner SP, Kellermann A et al. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Hum Reprod* 2006;21(3):792-797. doi: 10.1093/humrep/dei381.
96. Oppelt P, Strissel PL, Kellermann A et al. DNA sequence variations of the entire anti-Mullerian hormone (AMH) gene promoter and AMH protein expression in patients with the Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser syndrome. *Hum Reprod* 2005;20(1):149-157. doi: 10.1093/humrep/deh547.
97. Oppelt PG, Lermann J, Strick R et al. Malformations in a cohort of 284 women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (MRKH). *Reprod Biol Endocrinol* 2012;10:57. doi: 10.1186/1477-7827-10-57.
98. Ozkan O, Ozkan O, Dogan NU et al. Birth of a healthy baby 9 years after a surgically successful deceased donor uterus transplant. *Ann Surg* 2022;275(5):825-832. doi: 10.1097/SLA.0000000000005346.
99. Pan HX, Luo GN, Wan SQ et al. Detection of de novo genetic variants in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome by whole genome sequencing. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 2019;4:100089. doi: 10.1016/j.eurox.2019.100089.
100. Pan HX, Luo GN. Phenotypic and clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome in a Chinese population: an analysis of 594 patients. *Fertil Steril* 2016;106(5):1190-1194. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.06.007.
101. Pastor Z, Froněk J, Nováčková M, Chmel R. Sexual life of women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome after laparoscopic Vecchietti vaginoplasty. *Sex Med* 2017;5(2):e106-e113. doi: 10.1016/j.esxm.2016.12.003.
102. Patnaik SS, Brazile B, Dandolu V et al. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a historical perspective. *Gene* 2015;555(1):33-40. doi: 10.1016/j.gene.2014.09.045.
103. Patterson CJ, Crawford R, Jahoda A. Exploring the psychological impact of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome on young women: An interpretative phenomenological analysis. *J Health Psychol* 2016;21(7):1228-1240. doi: 10.1177/1359105314551077.

104. Philibert P, Biason-Lauber A, Rouzier R et al. Identification and functional analysis of a new WNT4 gene mutation among 28 adolescent girls with primary amenorrhea and müllerian duct abnormalities: a French collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(3):895-900. doi: 10.1210/jc.2007-2023.
105. Preibsch H, Rall K, Wietek BM et al. Clinical value of magnetic resonance imaging in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: diagnosis of associated malformations, uterine rudiments and intrauterine endometrium. *Eur Radiol* 2014;24(7):1621-1627. doi: 10.1007/s00330-014-3156-3.
106. Rall K, Eisenbeis S, Henninger V et al. Typical and atypical associated findings in a group of 346 patients with Mayer-Rokitansky-Kuester-Hauser syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28(5):362-368. doi: 10.1016/j.jpag.2014.07.019.
107. Rall K, Schenk B, Schäffeler N et al. Long term findings concerning the mental and physical condition, quality of life and sexuality after laparoscopically assisted creation of a neovagina (modified Vecchietti technique) in young MRKHS (Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-Syndrome) patients. *J Clin Med* 2021;10(6):1269. doi: 10.3390/jcm10061269.
108. Ravel C, Lorenço D, Dessolle L et al. Mutational analysis of the WNT gene family in women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril* 2009;91(4):1604-1607. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.006.
109. Richards EG, Farrell RM, Ricci S et al. Uterus transplantation: state of the art in 2021. *J Assist Reprod Genet* 2021;38(9):2251-2259. doi: 10.1007/s10815-021-02245-7.
110. Rogalewicz V, Barták M, Sihelníková M. Poznámka k použití dotazníku kvality života WHOQOL-BREF v českém prostředí. *Cas Lek Ces* 2017;156(2):88-92.
111. Rosen R, Brown C, Heiman J et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther* 2000;26(2):191-208. doi: 10.1080/009262300278597.
112. Rumpik D, Rumpikova T, Pohanka M et al. Gestational surrogacy in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2019;163(2):155-160. doi: 10.5507/bp.2018.040.
113. Sadler TW. Langman's medical embryology. 11th Edition, 2010, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
114. Schober JM. Cancer of the neovagina. *J Pediatr Urol* 2007;3(3):167-170. doi: 10.1016/j.jpuro.2006.07.010.

115. Shao S, Wang X, Lei X et al. Psychological intervention in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome after artificial vaginoplasty: a prospective study. *Int Urogynecol J* 2022;33(3):723-729. doi: 10.1007/s00192-022-05075-y.
116. Sharma RS, Saxena R, Singh R. Infertility & assisted reproduction: A historical & modern scientific perspective. *Indian J Med Res* 2018;148:S10-S14. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_636_18.
117. Song S, Chen N, Duan YP et al. Anxiety symptoms in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a cross-sectional study. *Chin Med J (Engl)* 2020;133(4):388-394. doi: 10.1097/CM9.0000000000000648.
118. Steinmacher S, Bösmüller H, Granai M et al. Endometriosis in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome - histological evaluation of uterus remnants and peritoneal lesions and comparison to samples from endometriosis patients without Mullerian anomaly. *J Clin Med* 2022;11(21):6458. doi: 10.3390/jcm11216458.
119. Strübbe EH, Lemmens JA, Thijn CJ et al. Spinal abnormalities and the atypical form of the Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Skeletal Radiol* 1992;21(7):459-462. doi: 10.1007/BF00190992.
120. Strübbe EH, Willemsen WN, Lemmens JA et al. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: distinction between two forms based on excretory urographic, sonographic, and laparoscopic findings. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160(2):331-334. doi: 10.2214/ajr.160.2.8424345.
121. Testa G, Koon EC, Johannesson L et al. Living donor uterus transplantation: A single center's observations and lessons learned from early setbacks to technical success. *Am J Transplant* 2017;17(11):2901-2910. doi: 10.1111/ajt.14326.
122. Tewes AC, Rall KK, Römer T et al. Variations in RBM8A and TBX6 are associated with disorders of the müllerian ducts. *Fertil Steril* 2015;103(5):1313-1318. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.02.014.
123. Vecchietti G. Neovagina nella sindrome di Rokitansky-Küster-Hauser. *Attual Ostet Ginecol* 1965;11(2):131-147.
124. Verma R, Shah R, Anand S et al. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome presenting as irreducible inguinal hernia. *Indian J Surg* 2018;80(1):93-95. doi: 10.1007/s12262-017-1673-4.
125. Webster T, Appelbaum H, Weinstein TA et al. Simultaneous development of ulcerative colitis in the colon and sigmoid neovagina. *J Pediatr Surg* 2013;48(3):669-672. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2012.12.025.

126. Weijenborg PTM, Kluivers KB, Dessens AB et al. Sexual functioning, sexual esteem, genital self-image and psychological and relational functioning in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a case-control study. *Hum Reprod* 2019;34(9):1661-1673. doi: 10.1093/humrep/dez130.
127. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther* 2005;31(1):1-20. doi: 10.1080/00926230590475206.
128. Williams LS, Demir Eksi D, Shen Y et al. Genetic analysis of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome in a large cohort of families. *Fertil Steril* 2017;108(1):145-151.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.017.
129. Yang D, Li Q, Shang R et al. WNT4 secreted by tumor tissues promotes tumor progression in colorectal cancer by activation of the Wnt/ β -catenin signalling pathway. *J Exp Clin Cancer Res* 2020;39(1):251. doi: 10.1186/s13046-020-01774-w.
130. Zhao X, Wang R, Wang Y et al. Comparison of two laparoscopic peritoneal vaginoplasty techniques in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Int Urogynecol J* 2015;26(8):1201-1207. doi: 10.1007/s00192-015-2675-z.
131. Zhu L, Zhou H, Sun Z et al. Anatomic and sexual outcomes after vaginoplasty using tissue-engineered biomaterial graft in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a new minimally invasive and effective surgery. *J Sex Med* 2013;10(6):1652-1658. doi: 10.1111/jsm.12143.