

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-syndrom

Morten Herlin & Michael Bjørn Petersen



STATUSARTIKEL

Klinisk Genetisk
Afdeling, Aalborg
Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:V10160744

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)-syndrom er en medfødt anomali, der er karakteriseret ved manglende udvikling eller underudvikling af uterus og de øvre to tredjedele af vagina hos piger med normale sekundære køns karakteristika og normal karyotype (46,XX) [1]. Patienterne henvender sig typisk med primær amenoré, og hos de fleste opdages lidelsen i 16-19-års alderen [2]. Andre symptomer er dyspareuni og nedre abdominale smerter (ofte cykliske). I en amerikansk opgørelse var uterovaginal agenesi den næsthypigste årsag til primær amenoré [3], og lidelsen bør have in mente hos alle patienter med primær amenoré og normale sekundære køns karakteristika.

FOREKOMST

I 1917 estimerede *John E. Engstad* forekomsten af vaginal agenesi til en ud af 5.000 kvinder ud fra sine blot ni patienter [4]. Forekomsten af MRKH-syndrom er i dag fortsat sparsomt undersøgt, og der er kun publiceret to populationsbaserede prævalensundersøgelser i litteraturen. I en finsk undersøgelse fra 2001 med 77 patienter estimerede man prævalensen til en ud af 4.961 levendefødte piger [5]. I en ny dansk, registerbaseret undersøgelse var prævalensen en ud af 4.982 levendefødte piger, baseret på 138 patienter født i årene 1974-1996 [2]. Det forventes således, at 500-650 kvinder i Danmark har MRKH-syndrom, af dem er 15-20% endnu ikke debuteret med amenoré og er derfor udiagnosticerede.

HISTORIE OG KLASSIFIKATION

Beskrivelser af vaginal obstruktion går langt tilbage i historien til f.eks. *Albucasis* (936-1013) og *Avicenna* (980-1037) [6]. Den første beskrivelse af uterovaginal

agenesi tilskrives *Realdus Columbus*, der i sit hovedværk *De Re Anatomica* (Om anatomien, 1562) beskrev tilstanden vulva rara [7]. Han skrev (frit oversat): »Kvindens vulva var ikke forskellig fra andre kvinders. Uterus og collum kunne dog ikke findes i abdomen, og hun havde hverken sædveje eller testes. Når kvinden havde samleje med sin mand, beklagede hun sig«. Det var dog først senere og mere detaljerede beskrivelser af *August F.J.K. Mayer* (1829), *Karl F. von Rokitansky* (1838), *Hermann Küster* (1910) og *Georges A. Hauser* (1961), der ledte til syndromets navn [8-11].

MRKH-syndromet klassificeres traditionelt i tre grupper: Type I (isoleret) uden andre misdannelser, type II (atypisk) inkluderer nyre- og adnexmisdannelser og *Müllerian agenesi*, *renal agenesi*, *cervicothoracic somite dysgenesis* (MURCS)-association med både nyre- og skeletmisdannelser. I nyere litteratur grupperes type II og MURCS-association under ét og omfatter alle patienter med ekstragenitale misdannelser. Fordelingen af type I og type II/MURCS-association er hhv. 55-65% og 35-45% [2, 12].

ÆTIOLOGI OG GENETIK

Ætiologien ved MRKH-syndrom er ukendt. Centralt for embryopatogenesen er agenesi/aplasi af de müllerske gange, der hos pigefostre normalt udvikler sig til salpinges, uterus og øvre del af vagina fra 5.-6. gestationsuge. Tidligere har man undersøgt teratogene årsager (f.eks. thalidomid) pga. flere tilfælde af diskordante tvillingepar [1, 13, 14]. Man har dog ikke påvist nogen sammenhæng. Modsat er der rapporteret om flere familiære tilfælde, inklusive slægtninge med andre uterovaginale anomalier eller ekstragenitale misdannelser, der er associeret med MRKH-syndrom [2, 15]. Man søger nu efter genetiske årsager, hvilket dominerer den igangværende forskning. Med baggrund i regressionen af de müllerske gange hos drengefostre har man undersøgt overekspression af antimüllersk hormon (AMH) som mulig årsag. Undersøgelser af AMH-promotoren og andre relevante kandidatgener har dog overvejende været uden resultat [16, 17]. Genet *WNT4* er til dato det eneste, der sikkert er associeret med uterovaginal agenesi [18]. *WNT4*-mutationer er rapporteret hos flere kvinder, der i tillæg til manglende interne genitalia havde hyperandrogenisme, hvorfor det betragtes som en separat enhed. Ved genomiske meto-

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)-syndrom er karakteriseret ved manglende udvikling eller underudvikling af uterus og øvre vagina hos kvinder med normal hunlig karyotype (46,XX).
- ▶ I en ny dansk registerbaseret undersøgelse har man identificeret en national kohorte af 168 patienter og har estimeret prævalensen til ca. en ud af 5.000 levendefødte piger.
- ▶ Den igangværende forskning koncentrerer sig om kliniske forsøg med livmodertransplantation og om at finde den genetiske årsag til MRKH-syndrom.

der som *microarray* har man fundet rekurrente delektioner eller duplikationer i forskellige loci; 1q21.1 (*RBM8A*), 16p11.2 (*TBX6*), 17q12 (*LHX1*), 22q11 og Xp22 (*SHOX*). Der er endvidere rapporteret om punktmutationer i *RBM8A*, *TBX6*, *LHX1* og *WNT9B* [17]. Disse genetiske forandrings betydning er dog fortsat usikker, da de til dato kun er rapporteret hos få patienter. Det er derfor håbet, at man ved at undersøge større patientkohorter med nye genomiske metoder som exomsekventering bedre kan afdække genetikkens faktiske betydning for MRKH-syndrom.

DIAGNOSTIK OG SYNDROMOLOGI

Udredning af patienter med MRKH-syndrom fremgår af **Tabel 1**. Patienterne har hyppigst primær amenoré og skal under hensyntagen til alder og blufærdighed undersøges gynækologisk. Herved finder man normale genitalia externa og en blindt endende vagina, der ikke sjældent fejltolkes som isoleret vaginal atresi eller hymen imperforatus. Efterfølgende foretages der UL-skanning, der viser agenesi af uterus og vagina. Diagnosen sikres endeligt ved MR-skanning af det lille bækken (**Figur 1**), hvilket betragtes som guldstandard [12, 19]. Diagnostisk laparoskopi kan komme på tale ved fortsat uafklaret diagnose og ved uforklarede nedre abdominalsmerter og behov for fjernelse af et uterusrudiment.

Med billeddiagnostikken skal man også afklare, om patienten har andre misdannelser. De fleste patienter (90%) har to normale ovarier [2] og ovulerer. MRKH-syndrom er associeret med ekstragenitale misdannelser, hvoraf nyremisdannelser er hyppigst (32-34% af patienterne). De omfatter bl.a. nyreagenesi, ektopisk nyre og dobbeltanlæg [2, 12]. Alle patienter bør have undersøgt nyrene, da nyreanomalier oftest er asymptomatiske. Øvrige anomalier rammer skelettet (12%), hjertet (1-4%) og hørelsen (2%) [2, 12], der udredes ved relevant klinik. I sjældne tilfælde forekommer MRKH-syndrom som led i svære misdannelseskomplekser som *vertebral, anal atresia, cardiac, tracheo-esophageal, renal and limb* (VACTERL)-association [20].

Der skal foretages kromosomanalyse for at differentiere MRKH-syndrom (46,XX) fra androgen insensitivitetssyndrom (46,XY) eller Turners syndrom (45,X). Endelig måles niveauet af de reproduktive hormoner, follikelstimulerende hormon, luteiniserende hormon og østradiol, samt androgenstatus. Hyperandrogenisme kan være tegn på *WNT4*-syndrom. Videre genetisk udredning med *microarray* foretages ikke rutinemæssigt.

BEHANDLING AF VAGINAL AGENESI

Til behandling af vaginal agenesi er der mange forskellige metoder, hvis mål er at muliggøre penilt-vaginalt samleje. De nonkirurgiske metoder omfatter selvdilatation (Franks metode) og coital dilatation (d'Albenton);

TABEL 1

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser-syndrom: basal udredning og fund.

Udredning	Hyppigste fund
Gynækologisk undersøgelse	Normale genitalia externa Blindt endende vagina, typisk 1-3 cm dyb Uterus kan ikke palperes
<i>Billeddiagnostik</i>	
UL-undersøgelse af genitalia interna: transvaginalt/perinealt ^a	Uterovaginal agenesi/aplasi og som regel 2 normale ovarier
Hos 4% ses hæmatometra pga. menstruerende uterusrudiment	
MR-skanning af det lille bækken	Bekræfter diagnosen endeligt
Nyrer/urinveje: UL-skanning eller som led i MR-skanning	Nyremisdannelser påvises hos 1/3
<i>Biokemi</i>	
Kromosomanalyse/karyotype	46,XX
FSH og LH	Normalt niveau i henhold til cyklus
Østradiol	Eugonadisme
Androgenstatus	Normale niveauer for kvinder

FSH = follikelstimulerende hormon; LH = luteiniserende hormon.

a) Kan alternativt foretages transabdominalt eller -rektalt.

den sidstnævnte kan anvendes af patienter med en fast partner og regelmæssigt coitus. Ved Franks metode anvender man dilatorer (f.eks. Hegar) af tiltagende længde og diameter. Dilatationen foretages dagligt og følges ambulant af en gynækolog eller specialuddannet sygeplejerske igennem de 1-2 år, som behandlingen typisk varer. De hyppigste problemer er lav komplians og komplikationer i form af smerter, prolaps samt uretral dilatation (sjældent). Lav komplians forekommer især i begyndelsen af forløbet og kan hos nogle afhjælpes med hyppigere ambulante kontroller eller forceret dilatation i generel anæstesi for at bedre udgangspunktet for den videre selvdilatation.

Der er i litteraturen beskrevet flere forskellige kirurgiske metoder til at danne en neovagina. Den hyppigst anvendte er Abbe-McIndoe-metoden, hvor man svarer til vaginas placering operativt tildanner et hulrum, der efterfølgende beklædes med et delhudstransplantat. Dette indgreb er, foruden risikoen for operationskomplikationer, forbundet med stor risiko for skrumpning af vaginaltoppen, og det er nødvendigt med efterfølgende livslang dilatation. Andre kirurgiske metoder er intestinal vaginoplastik (Baldwin), peritoneal vaginoplastik (Davydov), vulvavaginoplastik (Williams/Creatsas) og kirurgisk forceret dilatation (Vecchietti). Sidstnævnte foretages laparoskopisk i bl.a. Tyskland og er en minimalt invasiv kirurgisk metode med lovende resultater [21].

Valg af behandling er fortsat omdiskuteret, da tidligere undersøgelser er af meget variabel kvalitet, og det er svært at gennemføre randomisering. Endelig er der ikke konsensus om definitionen af et succesfuldt behandlingsresultat, hvor man foruden det anatomiske


FIGUR 1

Sagittalt MR-skanningsbillede af pelvis og nedre abdomen hos en patient med Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)-syndrom [15] (med tilladelse). Der ses komplet agenesi af uterus og vagina samt en solitær ektopisk placeret nyre i det lille bækken, hvilket er foreneligt med type II (atypisk) MRKH-syndrom.



resultat også bør inkludere kvalitative mål (f.eks. Female Sexual Function Index). *Callens et al* definerede i en metaanalyse et succesfuldt anatomisk resultat som en vaginaldybde på ≥ 7 cm og fandt, at kirurgisk behandling gav en succesrate på $> 90\%$ mod 78% ved dilatation [22]. De konkluderede dog, at de få bivirkninger ved dilatationsbehandling retfærdiggør denne som førstevalg. Det er i overensstemmelse med anbefalingen fra American College of Obstetricians and Gynecologists, der siden 2002 har anbefalet dilatation som førstevalg [23].

PSYKOSEKSUELLE ASPEKTER VED MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER-SYNDROM

MRKH-syndrom har store psykoseksuelle konsekvenser for patienterne, om end disse endnu er sparsomt undersøgt. Diagnosen introducerer en lang række problemer i relation til seksualitet, at finde en kæreste og dennes reaktion på diagnosen, mulighed for penilt-vaginal samleje og ønsket om at blive mor [24]. Endelig kompliceres dette af, at diagnosen ofte stilles sent i puberteten, hvor mange oplever øget psykisk sårbarhed. Det er derfor vigtigt, at patienten henvises til en gynækolog/sexolog med særlig erfaring inden for diagnostik og rådgivning af patienter med MRKH-syndrom. Det er endvidere vigtigt at få afdækket et evt. behov for psykologhjælp, særligt i kriser (f.eks. når diagnosen stilles, og der sker brud med en kæreste). Mange patienter har følelsen af at stå helt alene med diagnosen, og det kan for nogen hjælpe at få kontakt med andre patienter. Der eksisterer p.t. ikke en patientforening i Danmark, men den norske forening »MRKH Norge« er veletableret med et stort internationalt netværk og har flere patientfora, herunder for danske patienter.

INFERTILITET OG LIVMODERTRANSPLANTATION

MRKH-syndrom medfører absolut uterinfaktorinfertilitet. Patienternes muligheder for at blive biologiske mødre er derfor få, idet man i den nugældende danske lovgivning ikke anerkender aftaler om rugemoderskab (børneloven §31) og ikke tillader danske læger at medvirke til befrugtning af en rugemor (lov om assisteret reproduktion §13).

Den eneste kurative fertilitetsbehandling er livmodertransplantation (UTx), hvor patienten modtager en fungerende uterus fra en donor (f.eks. patientens mor). I 2014 blev det første kliniske forsøg rapporteret af læger på Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg. *Brännström et al* havde foretaget UTx med levende donorer hos ni kvinder (heraf otte med MRKH-syndrom) [25]. Den 4. september 2014 blev det første barn født af en kvinde efter UTx [26], og frem til denne artikels tilblivelse er i alt fem børn født. Den svenske gruppe har for nylig opnået tilladelse til at gennemføre yderligere ti UTx med robotassisteret teknik. I USA har man i Dallas og Cleveland i 2016 gennemført hhv. fire og en UTx, hvoraf de fire mislykkedes [27, 28]. I England er der planlagt gennemførelse af ti UTx fra donorer, der opfylder hjernedødsriteriet. I flere andre lande er man undervejs (f.eks. Tjekkiet og Kina), hvorfor man i 2016 stiftede International Society for Uterus Transplantation.

UTx som fertilitetsbehandling har i sin natur en række etiske problemstillinger, da der er tale om et for to patienter (recipient og donor) risikofyldt kirurgisk indgreb, der foretages på ikkelivreddende indikation. Indikationen er derimod ønsket om reproduktion. Endvidere kræver UTx immunsuppression, så længe kvinden har ønske om graviditet (herefter kan graften fjernes). Selvom immunsuppression under en graviditet efter anden transplantationskirurgi i reglen tåles [29], er det endnu ikke undersøgt ved UTx. UTx kræver derfor nøje overvejelser sammenholdt med de eksisterende alternativer i forhold til både recipient, partner, donor, barnet og samfundet [30].

KONKLUSION

MRKH-syndrom er kendetegnet ved manglende udvikling eller underudvikling af uterus og vagina hos kvinder og forekommer hos en ud af 5.000. Syndromet har store konsekvenser, der vedrører seksualitet og infertilitet. Årsagen til MRKH-syndrom er endnu ukendt, men det er håbet, at man med nye genomiske metoder kan kortlægge genetikens betydning. Endelig har igangværende kliniske forsøg med livmodertransplantation givet håb for en fremtidig fertilitetsbehandling hos disse patienter.

SUMMARY

Morten Herlin & Michael Bjørn Petersen:

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome

Ugeskr Læger 2017;179:V10160744

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome is a congenital anomaly characterized by uterovaginal agenesis in females with normal secondary sex characteristics and normal karyotype (46,XX). The prevalence of MRKH syndrome is one in 5,000 live female births as recently confirmed by a nationwide population-based study in Denmark. This review kaleidoscopically summarizes the current knowledge of the history, genetics, diagnostics, treatment of vaginal agenesis, psychosexual aspects, and fertility options in MRKH syndrome.

KORRESPONDANCE: Morten Herlin. E-mail: m.herlin@rn.dk**ANTAGET:** 25. januar 2017**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 27. marts 2017**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk**LITTERATUR**

- Morcel K, Camborieux L, Guerrier D. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:13.
- 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;31:2384-90.
- Timmreck LS, Reindollar RH. Contemporary issues in primary amenorrhea. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:287-302.
- Engstad JE. Artificial vagina. *Lancet* 1917;37:329-31.
- Aittomäki K, Eroila H, Kajanoja P. A population-based study of the incidence of Müllerian aplasia in Finland. *Fertil Steril* 2001;76:624-5.
- Ghirardini G, Popp LW. The Mayer-von Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida): the development of gynecology through the history of a name. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1995;22:86-91.
- Columbus MR. *De Re Anatomica*. Paris: 1562, libri XV:495.
- Mayer CAJ. Über Verdoppelungen des Uterus und ihre Arten, nebst Bemerkungen über Hasenscharte und Wolfsrachen. *J Chir Auger* 1829;13:525-64.
- Rokitansky K. Über die sogenannten Verdoppelungen des Uterus. *Med Jb Öst Staat* 1838;26:39-77.
- Küster H. Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida. *Z Geburtshilfe Gynäkol* 1910;67:692-718.
- Hauser GA, Schreiner WE. Das Mayer-Rokitansky-Küster-Syndrom. *Schweiz Med Wochenschr* 1961;91:381-4.
- Oppelt P, Renner SP, Kellermann A et al. Clinical aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: recommendations for clinical diagnosis and staging. *Hum Reprod* 2006;21:792-7.
- Lischke JH, Curtis CH, Lamb EJ. Discordance of vaginal agenesis in monozygotic twins. *Obstet Gynecol* 1973;41:920-4.
- Regenstein AC, Berkeley AS. Discordance of müllerian agenesis in monozygotic twins. *J Reprod Med* 1991;36:396-7.
- Herlin M, Hojland 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:2276-86.
- Resendes BL, Sohn SH, Stelling JR et al. Role for anti-Müllerian hormone in congenital absence of the uterus and vagina. *Am J Med Genet* 2001;98:129-36.
- Fontana L, Gentilin B, Fedele L et al. Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Clin Genet* 2017;91:233-46.
- Biason-Laubler A, Konrad D, Navratil F et al. A WNT4 mutation associated with Müllerian-duct regression and virilization in a 46,XX woman. *New Engl J Med* 2004;351:792-8.
- 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;24:1621-7.
- Bjørsum-Meyer T, Herlin M, Qvist N et al. Vertebral defect, anal atresia, cardiac defect, tracheoesophageal fistula/esophageal atresia, renal defect, and limb defect association with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome in co-occurrence: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep* 2016;10:374.
- Rall K, Schickner MC, Barresi G et al. Laparoscopically assisted neovaginoplasty in vaginal agenesis: a long-term outcome study in 240 patients. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014;27:379-85.
- Callens N, De Cuyper G, De Sutter P et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Update* 2014;20:775-801.
- ACOG (The American College of Obstetricians and Gynecologists). Committee opinion: no. 562: Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. *Obstet Gynecol* 2013;121:1134-7.
- Bean EJ, Mazur T, Robinson AD. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: sexuality, psychological effects, and quality of life. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22:339-46.
- Brannstrom M, Johannesson L, Dahm-Kahler P et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report. *Fertil Steril* 2014;101:1228-36.
- Brannstrom M, Johannesson L, Bokstrom H et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet* 2015;385:607-16.
- [http://media.baylorhealth.com/releases/uterine-transplant-clinical-trial-\(5.okt.2016\)](http://media.baylorhealth.com/releases/uterine-transplant-clinical-trial-(5.okt.2016)).
- [https://newsroom.clevelandclinic.org/2016/03/09/update-1st-uterus-transplant/?_ga=1.259966094.542429075.1480935170\(5.okt.2016\)](https://newsroom.clevelandclinic.org/2016/03/09/update-1st-uterus-transplant/?_ga=1.259966094.542429075.1480935170(5.okt.2016)).
- Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH et al. Immunosuppression in pregnancy: choices for infant and maternal health. *Drugs* 2002;62:2361-75.
- Olausson M, Johannesson L, Brattgard D et al. Ethics of uterus transplantation with live donors. *Fertil Steril* 2014;102:40-3.