

SYNDROM MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER

Kniha byla vydána za laskavé podpory společnosti:



GEDEON RICHTER

Doc. MUDr. Roman Chmel, Ph.D.
a kolektiv

SYNDROM MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER

Diagnostické a terapeutické možnosti

DŮLEŽITÉ UPOZORNĚNÍ

Autoři i nakladatel vynaložili velkou péči a úsilí, aby všechny informace v knize obsažené týkající se dávkování léků a forem jejich aplikace odpovídaly stavu vědy v okamžiku vydání. Nakladatel však za údaje o použití léků, zejména o jejich indikacích, kontraindikacích, dávkování a aplikačních formách, nenese žádnou odpovědnost, a vylučuje proto jakékoli přímé či nepřímé nároky na úhradu eventálních škod, které by v souvislosti s aplikací uvedených léků vznikly. Každý uživatel je povinen důsledně se řídit informacemi výrobců léčiv, zejména informací přiloženou ke každému balení léku, který chce aplikovat.

Ochranné obchodní známky (chráněné názvy) léků ani dalších výrobků nejsou v knize zvlášť zdůrazňovány. Z absence označení ochranné známky proto nelze vyvozovat, že v konkrétním případě jde o název nechráněný.

Toto dílo, včetně všech svých částí, je zákonem chráněno. Každé jeho užití mimo úzké hranice zákona je nepřípustné a je trestné. To se týká zejména reprodukování či rozšiřování jakýmkoli způsobem (včetně mechanického, fotografického či elektronického), ale také ukládání v elektronické formě pro účely rešeršní i jiné. K jakémukoli využití díla je proto nutný písemný souhlas nakladatele, který také stanoví přesné podmínky využití díla. Písemný souhlas je nutný i pro případy, ve kterých může být udělen bezplatně.

Edice MEDICA

Šéfredaktorka: Mgr. Šárka Mašková

© Roman Chmel, 2021

© Maxdorf, 2021

Illustrations © Maxdorf, 2021

Cover layout © Maxdorf, 2021

Cover photo © iStockphoto/bestbrk

Vydal Maxdorf s. r. o., nakladatelství odborné literatury, Na Šejdru 247/6a, 142 00 Praha 4

e-mail: info@maxdorf.cz, internet: www.maxdorf.cz

Jessenius® je chráněná značka [No. 267113] označující publikace určené odborné zdravotnické veřejnosti.

Odpovědný redaktor: Mgr. Irena Kratochvílová, Ing. Veronika Pátková

Ilustrace: Ing. Jaroslav Nachtigall, Ph.D.

Sazba: Denisa Honzalová

Tisk: Books Print s.r.o.

Printed in the Czech Republic

ISBN 978-80-7345-701-3

HLAVNÍ AUTOR

- **Doc. MUDr. Roman Chmel, Ph.D.**, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

SPOLUAUTOŘI

- **Doc. MUDr. Zlatko Pastor, Ph.D.**, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **MUDr. Marta Nováčková, Ph.D.**, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha
- **MUDr. Roman Chmel jr.**, Gynekologicko-porodnická klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

RECENZENT

- **Prof. MUDr. Aleš Roztočil, CSc.**, Gynekologicko-porodnické oddělení, Nemocnice Jihlava

*Autoři věnují knihu in memoriam koryfejovi
české gynekologie dětí a dospívajících
prof. MUDr. Janu Hořejšmu, DrSc.*

OBSAH

1	Úvod	8
2	Etymologie a historické reminiscence syndromu MRKH	11
3	Etiopatogeneze syndromu MRKH	13
4	Klinický obraz a diagnostika syndromu MRKH	15
5	Přidružené extragenitální malformace u žen se syndromem MRKH	17
6	Diferenciální diagnostika syndromu MRKH	19
7	Hlavní klinické konsekvence syndromu MRKH	21
8	Psychologické souvislosti syndromu MRKH	22
9	Sexuologické aspekty syndromu MRKH	25
9.1	Sexuologické vyšetření před zahájením léčby syndromu MRKH	26
9.2	Sexuální dysfunkce u žen se syndromem MRKH	28
9.3	Klasifikace ženských sexuálních dysfunkcí	30
9.4	Symptomatologie ženských sexuálních dysfunkcí	33
9.5	Sexuologické konsekvence po vaginoplastice	35
9.6	Klitoridální komplex a lubrikace	36
10	Metody vytvoření neovaginy u žen se syndromem MRKH	40
10.1	Dilatační metody vytvoření neovaginy u žen se syndromem MRKH	41
10.2	Chirurgické metody vytvoření neovaginy u žen se syndromem MRKH	42
11	Absolutní uterinní faktor infertility	51
12	Možnosti dosažení mateřství u žen se syndromem MRKH	52
12.1	Adopce	52
12.2	Náhradní těhotenství	53
12.3	Transplantace dělohy a metody asistované reprodukce	54
	Použitá literatura	73
	Přehled použitých zkratk	82
	Souhrn	83
	Summary	85
	Kolektiv autorů	86
	Rejstřík	88

1 ÚVOD

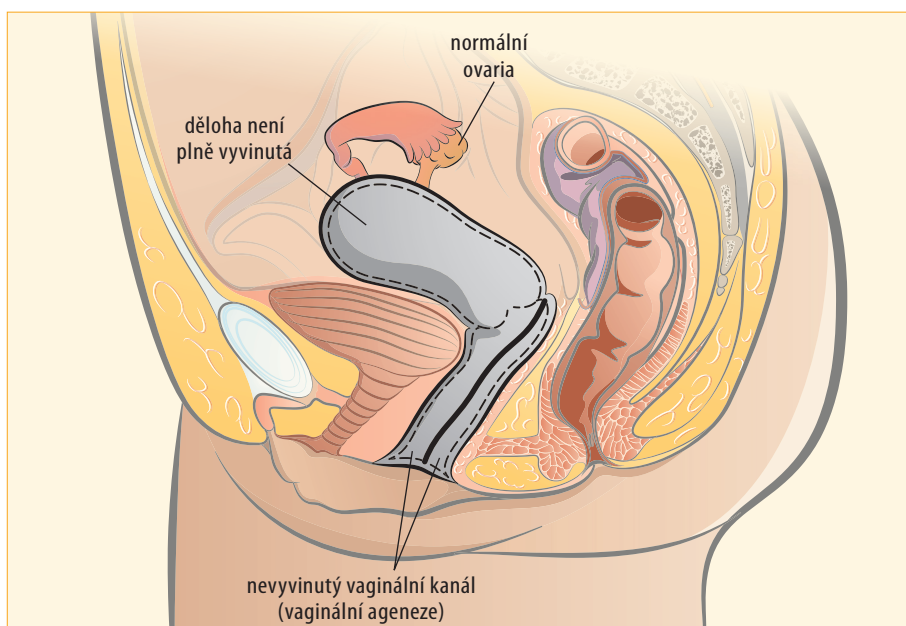
Roman Chmel

Syndrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) představuje jednu z vrozených vývojových vad reprodukčních orgánů ženy. Zjednodušeně se popisuje jako ageneze dělohy a horních dvou třetin pochvy u žen s normálním ženským karyotypem 46, XX (*obr. 1.1*). Ženy se syndromem MRKH mají kongenitální absenci dělohy, ale jejich vaječníky jsou zcela funkční. Jsou obvyklého tvaru, ale jsou uloženy více kraniálně a laterálně, než je obvyklé u žen s vlastní dělohou. V pubertě se u těchto žen rozvíjí normální ženské sekundární pohlavní znaky (včetně telarche a pubarche), ale většinou je u nich přítomná ageneze horních dvou třetin pochvy.

Syndrom MRKH se vyskytuje u přibližně 1 : 4500–5000 novorozenců ženského pohlaví [Folch et al., 2000; Oppelt et al., 2006]. První velmi přesný odhad jeho prevalence stanovil na začátku dvacátého století Engstad v poměru 1 : 5000 [Engstad, 1917]. Dosud však byly provedeny pouze dvě rozsáhlé populační studie, které hodnotily prevalenci tohoto syndromu. První z nich byla publikována v roce 2001 na základě poměru porodů děvčat s tímto syndromem a celkového počtu novorozenců ženského pohlaví v pěti finských nemocnicích v letech 1960–1969 a prezentovala prevalenci 1 : 4961 [Aittomäki et al., 2001]. Recentní dánská epidemiologická studie potvrdila obdobný výsledek na souboru žen narozených v letech 1974–1996 a prevalence syndromu MRKH dosáhla 1 : 4982 [Herlin et al., 2016].

Müllerovy (paramezonefrické) a Wolffovy (mezonefrické) vývody jsou embryonálním základem reprodukčního systému. Müllerovy vývody se u žen diferencují ve vejcovody, dělohu a horní dvě třetiny pochvy, kdežto Wolffovy vývody zanikají. Müllerovy vývody se vyvíjí mezi 5. a 6. gestačním týdnem bilaterální kraniokaudální invaginací coelomového epitelu urogenitálních hřebenů (mezodermu) rostoucích kaudálním směrem spolu s Wolffovými vývody, než dosáhnou urogenitálního sinu (endodermu). Kaudální část obou Müllerových vývodů se spojuje a tvoří dělohu, děložní hrdlo a horní část pochvy, zatímco kraniální část těchto vývodů tvoří oba vejcovody. Ageneze dělohy a horní části pochvy tedy představuje jednu z forem dysgeneze Müllerových vývodů. Dolní třetina pochvy pochází ze sinus urogenitalis a u žen se syndromem MRKH je zpravidla vyvinuta, přičemž distální část pochvy tvoří pouze 1–2 cm hluboká vaginální jamka. Vždy jsou přítomné normální ženské sekundární pohlavní znaky a zevní rodidla (vulva, labia majora, labia minora a klitoris) jsou normálně vyvinuta. U žen s tímto syndromem se mohou vyskytnout běžné ovariální patologie, kauzálně nesouvisející se samotným syndromem, například ovariální tumory nebo syndrom polycystických ovarií [Miao et al., 2018].

Syndrom MRKH se dělí na dva základní typy. Typická forma (izolovaná, typ 1) je spojena čistě se symetrickou poruchou vývoje kaudálních částí Müllerových vývodů. To znamená, že absente děloha a horní část pochvy a obvykle jsou přítomny dva la-



Obr. 1.1 Chybějící děloha a pochva u ženy se syndromem MRKH (upraveno podle Moore FD, 2000)

terálně uložené děložní rudimenty. Adnexa jsou anatomicky normální a nejsou přidruženy další orgánové anomálie. V případě atypické formy syndromu (asociovaná, typ 2) jsou kromě uterovaginální ageneze přítomny i malformace renálního (např. ageneze jedné ledviny, podkovovitá ledvina, atypické uložení ledviny), muskuloskeletálního nebo kardiálního systému. Nejzávažnější formou typu 2 je syndrom MURCS (Müllerian Renal Cervical Somite). Frekvence výskytu typu 1 dosahuje 56–72 % a typu 2 28–44 % [Herlin et al., 2016; Lalatta et al., 2015; Deng et al., 2019].

Syndrom MRKH se z dnešního pohledu jeví jako multifaktoriální vrozená vývojová vada vzniklá kombinací genetické predispozice a faktorů zevního prostředí. Většina případů se vyskytuje sporadicky, ale jsou k dispozici i publikace popisující rodinný výskyt. V současnosti probíhá výzkum genetického původu syndromu MRKH, ale dosud nebyl jednoznačně prokázán konkrétní gen či genová mutace zodpovědná za jeho etiopatogenezi. Zkoumá se několik kandidátních genů, které by mohly být zodpovědné za tento syndrom, a předpokládá se jeho autozomální původ s variabilní expresivitou fenotypu [Ledig et al., 2018]. Prohloubení znalostí o etiopatogenezi syndromu MRKH by mohlo vést ke zlepšení diagnostiky, ale i efektivity terapie.

Zvyšující se dostupnost léčby neplodnosti žen s absolutním uterinním faktorem infertility (AUF), chybějící nebo z pohledu gestace nefunkční dělohou, a to cestou náhradního (surogátního) těhotenství nebo pomocí transplantace dělohy v kombinaci s metodami asistované reprodukce, může v budoucnu umožnit biologické a genetické mateřství většímu počtu žen s agenezí dělohy. Díky tomu se očekává i rostoucí poptávka po prenatální diagnostice, včetně preimplantačního genetického testování embryí.

Názory na oprávněnost preimplantačního genetického testování se v různých zemích liší. Někde je povoleno, jinde je však striktně zakázáno, dokonce i s trestně-právními konsekvencemi. Odborné autority se shodují, že preimplantační genetické testování se má provádět výlučně u pacientů s jasně definovaným rizikem přenosu geneticky vázaného onemocnění na potomka. Genetické pozadí syndromu MRKH není dosud známé, preimplantační diagnostika embryí u žen s tímto syndromem by se proto neměla rutině provádět.

Bylo publikováno mnoho studií o různých metodách vytvoření neovaginy, ale relativně málo bylo dosud napsáno o psychologickém a sociálním vlivu tohoto syndromu na kvalitu života žen. Důležitým impulsem pro podrobnější zkoumání jednotlivých aspektů syndromu byla publikace amerických autorů [Bean et al., 2009], která rekapitulovala výsledky odborných studií na téma syndromu MRKH z let 1955 až 2007. V resumé článku autoři upozorňují zejména na to, že: (1) vytvoření neovaginy chirurgickým nebo nechirurgickým způsobem nezajistí automatické dosažení celkového úspěchu léčby, (2) nezbytnou součástí kvalitní komplexní terapie by měla být v kritických obdobích (sdělení diagnózy v době dospívání a koitarche) psychologická, resp. sexuologická podpora, a (3) diskuse s pacientkami by měla být jasná, srozumitelná, empatická a vedená erudovaným specialistou. V opačném případě může docházet k iatrogenizaci pacientky nebo jejímu nesprávnému rozhodování o volbě některé z nabízených metod léčby. Pokud zdravotníci pochopí, jak se ženy s tímto syndromem se svou odlišností vyrovnávají a jak se přizpůsobují životu se svým handicapem, povede to k signifikantnímu zlepšení kvality péče o tyto pacientky.

Tato monografie se nesnaží nahradit podrobné vědecké studie týkající se jednotlivých aspektů syndromu MRKH, ale její ambicí je předložit lékařům mnoha specializací, zejména gynekologům, porodníkům, specialistům v gynekologii dětí a dospívajících, odborníkům v asistované reprodukci, sexuologům, psychologům, pediatrům, genetikům a endokrinologům, aktuální komplexní přehled celé problematiky související s touto vrozenou anomálií. Nedílnou součástí knihy je prezentace historických, ale zejména aktuálních klinických konotací se zaměřením na diagnostické a terapeutické možnosti, které může současná medicína nabídnout ženám se syndromem MRKH. Rozluštění záhady jménem „etiologie ageneze dělohy a pochvy“ bude pravděpodobně ještě chvíli trvat, ale již dnes je zřejmé, že se světlo na konci tunelu poměrně brzy rozsvítí a genetici záhadu ohledně příčiny tohoto syndromu úspěšně vyřeší. Do té doby by se měla snaha zdravotníků soustředit na zvýšení kvality života žen s touto raritní kongenitální anomálií reprodukčních orgánů, přičemž umožnění koitální aktivity vytvořením neovaginy představuje hlavní předpoklad pro navázání, ale i udržení dlouhodobých heterosexuálních partnerských vztahů, s čímž úzce souvisí i perspektiva založení rodiny a naplnění rodičovských tužeb.

2 ETYMOLOGIE A HISTORICKÉ REMINISCENCE SYNDROMU MRKH

Roman Chmel jr.

Aktuálním eponymem vrozené vývojové vady zahrnující agenezi dělohy a pochvy je syndrom Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH). Syndrom je pojmenován podle příjmení čtyř lékařů a vědců, kteří rozhodujícím způsobem přispěli k objevení této kongenitální poruchy. Byli to postupně: August Franz Josef Karl Mayer, Karl Freiherr von Rokitansky, Hermann Küster a Georges André Hauser.

První historické zmínky směřující k odhalení této vrozené anomálie ženských pohlavních orgánů se datují již do 5. století před naším letopočtem, když **Hippokrates** ve své knize „De la Nature de la Femme“ zmínil „membranózní obstrukci“ v pochvě.

Ve 2. století našeho letopočtu popsal kongenitální absenci pochvy **Soranus z Efezu**, přičemž jako první zmínil i použití instrumentu podobného vaginálnímu zrcadlu při gynekologickém vyšetření. Jeho kniha „Nemoci žen“ byla učebnicí pro ženy, které v té době plnily roli dnešní porodní asistentky.

Al-Zahrawi, v latinském jazyce známý i jako Abulcasis, se narodil v 10. století a je považován za zakladatele moderní chirurgie. Věnoval se otázkám ženských chorob v době, kdy nebylo mužům dovoleno vyšetřovat ženské pohlavní orgány. Snažil se o hlubší pochopení lidské anatomie, a proto byl zastáncem studií na kadaverech. Vynalezl více než dvě stovky chirurgických nástrojů, kromě jiného i ty, které se používaly u císařského řezu. Ve svých pracích popsal také „neperforovanou“ pochvu, ale i abdominální těhotenství jako jeden z druhů ektopického těhotenství.

Matteo Realdo **Columbo** se v 16. století jako první zmínil o absenci dělohy a pochvy v lékařské literatuře.

V roce 1829 popsal anatom a fyziolog August Franz Josef Karl **Mayer** děložní duplicitu a klasifikoval její jednotlivé typy. Čtvrtý typ pojmenoval „uterus bipartitus“ a ten je v současnosti označován jako syndrom MRKH.

Krátce nato prezentoval Johannes **Müller** ve své embryologické publikaci z roku 1830 spekulativní tvrzení, že tato gynekologická malformace vzniká následkem nesprávného embryonálního vývoje.

Karl Freiherr von **Rokitansky**, královéhradecký rodák, vídeňský patolog českého původu, zakladatel nové vídeňské lékařské školy a objevitel mnoha chorob a vrozených anomálií, popsal v roce 1838 celkem 21 případů žen s duplicitní dělohou. V jednom případě demonstroval ženu s agenezí dělohy a pochvy, která měla normální vaječníky a vejcovody. Rokitansky respektoval předchozí klasifikaci děložních vad zavedenou Mayerem a popsal tento stav jako jednu z dalších anomálií. Zpočátku byla absence dělohy a pochvy označována jen jako Rokitanského syndrom. Později byl akceptován předchozí příspěvek Mayera a bylo přijato pojmenování Mayer-Rokitansky.

V roce 1910 popsal gynekolog Hermann **Küster** v článku „Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida“ první případ ageneze dělohy a pochvy u žijící ženy, které chirurgicky odstranil děložní rudimenty způsobující bolesti břicha. Küster v této publikaci, fakticky první recenzované vědecké práci, shrnul dosavadní znalosti o syndromu a zaznamenal současně se vyskytující skeletální abnormality a anomálie močových cest [Küster, 1910].

V roce 1961 publikoval gynekolog Georges André **Hauser** přehledový článek s historickým kontextem, definicí a klasifikací syndromu a přidal do jeho názvu Küsterovo příjmení [Hauser et Schreiner, 1961]. V roce 1970 vydal Vecchiatti v Římě knihu o aplazii vaginy s děložními rudimenty a navrhl přidat k názvu syndromu i Hauserovo příjmení.

V roce 1977 byla v odborné literatuře poprvé popsána atypická forma syndromu MRKH u sedmi pacientek se současnou malformací jedné ledviny [Schmidt-Tannwald et Hauser, 1977]. O dva roky později byla prokázána u dvou žen bez dělohy a pochvy spojitost tohoto syndromu s MURCS [Duncan et al., 1979].

Syndrom MRKH byl sice v posledním desetiletí významně mediálně zpopularizován díky inovativní možnosti léčby neplodnosti žen bez dělohy pomocí kombinace metod asistované reprodukce a transplantace dělohy, vzhledem k jeho složité historii, ale i etymologii se i v české odborné literatuře nezdědka pojmenovává nesprávně či neúplně, například jako syndrom „Rokitanského a Küsterův“ nebo syndrom „Rokitansky-Küster-Mayer-Hauser“. I z toho vychází potřeba komplexní sumarizace informací o syndromu MRKH, kterou v této monografii předkládáme.

3 ETIOPATOGENEZE SYNDROMU MRKH

Roman Chmel

První informace o agenezi dělohy a pochvy se datují již do 5. století před naším letopočtem do dob Hippokratových. Přestože jsou v současnosti k dispozici moderní technologie umožňující sekvenování genů, definitivní etiologie syndromu MRKH zůstává doposud neobjasněná [Patniak et al., 2015]. Morfogeneze orgánů lidského embrya představuje složitý proces, který pravděpodobně probíhá pod vlivem genetických, chemických a mechanických aspektů. V současnosti by se proto měly při úvahách o etiopatogenezi syndromu zvážit i různé monogenní, oligogenní, polygenní, multifaktoriální, environmentální a epigenetické etiologické faktory.

Syndrom MRKH je jednou z forem dysgeneze parametrických vývodů. V minulosti se předpokládalo, že se jedná o onemocnění se sporadickým výskytem, determinované kombinací určité genetické predispozice a faktorů zevního prostředí, ale uvažovalo se i o vlivu gestačního diabetu nebo působení různých chemických a biologických teratogenů. Výsledky výzkumu však nepotvrdily jeho spojitost s expozicí známým teratogenům či s negativními vlivy různých onemocnění [Hoffmann et al., 1976; Martínez-Frias et al., 1998].

Familiární výskyt syndromu MRKH a asociovaných anomálií podporuje hypotézu o jeho monogenní etiologii [Williams et al., 2017]. Většina rodokmenů rodin s výskytem tohoto syndromu naznačuje autozomálně dominantní dědičnost s neúplnou penetrancí. Zahnuje zejména rodiny spojující syndrom MRKH s kongenitálními abnormalitami ledvin, které byly dříve označovány jako dědičná urogenitální dysplazie [Herlin et al., 2019].

První genetické studie se zaměřily na hypotézu týkající se některých kandidátních genů. Antimülleriánský hormon (AMH) inhibuje u mužských embryí vývoj parametrických vývodů a to by mohlo naznačovat příčinnou souvislost syndromu MRKH s nadměrnou expresí AMH a jeho receptorů. Pozdější studie však nedokázaly najít důkazy pro tuto hypotézu [Oppelt et al., 2005]. Výsledky genetických studií z první dekády 21. století nepotvrdily ani souvislost syndromu s dalšími kandidátními geny [Herlin et al., 2020].

Spojitost dysgeneze Müllеровých vývodů s řadou extragenitálních abnormalit vyvolává otázku, do jaké míry se v etiopatogenezi syndromu uplatňují specifické geny fetálního vývoje a sexuální diferenciaci, například geny ze skupin HOX a WNT [Oppelt et al., 2006].

V minulosti nebyla prokázána genetická asociace syndromu MRKH s galaktosemií (gen GALT – galactose-1-phosphate uridyl transferase) nebo cystickou fibrózou (gen CFTR – cystic fibrosis transmembrane regulator) [Timmreck et al., 2003] a zkoumáno bylo i široké spektrum genů účastnících se časného embryonálního vývoje (geny z rodin WNT, HOX, PAX) [Ledig et Wieacker, 2018]. Za hlubší zmínku stojí pouze

gen WNT4, který reguluje buněčný růst a diferenciaci tkání v období embryogeneze a ovlivňuje správný vývoj ledvin a vaječníků. Jeho inaktivace vedla v myším modelu k úplnému zastavení vývoje derivátů Müllerových vývodů. V roce 2004 byla popsána mutace genu WNT4 u osmnáctileté dívky s agenezí struktur paramezonefrického původu, unilaterální agenezí ledviny a klinickými známkami hyperandrogenismu, u níž byly fenotypové příznaky stejné jako u myši s inaktivovaným genem WNT4 [Biason-Laubert et al., 2004]. Mutace genu WNT4 může vést k maskulinizaci fetálních gonád a nadprodukcí androgenů. Správně fungující gen WNT4 potlačuje specifické geny steroidogeneze, ale je důležitý i v iniciální fázi diferenciace Müllerových vývodů. Sekvence genu WNT4 u 19 žen se syndromem MRKH však neprokázala jeho podíl na etiopatogenezi syndromu [Clément-Ziza et al., 2005]. Tento syndromu MRKH blízký syndrom s mutací WNT4 (v literatuře označovaný jako WNT4 syndrom) se vyskytuje u žen s karyotypem 46, XX a vyznačuje se absencí derivátů Müllerových vývodů, hyperandrogenismem a různými vrozenými vadami ledvin [Fontana et al., 2017].

S nástupem metody chromozomální microarray bylo spojeno několik zajímavých genetických zjištění, ale dosud publikované práce zahrnují jen velmi malé a nereprezentativní soubory pacientek. Určitý optimismus při vyhledávání genů zodpovědných za syndrom MRKH mohou v dohledné budoucnosti přinést studie na rozsáhlejších souborech probandek s využitím moderních genetických vyšetřovacích metod (např. next-generation sequencing) [Ledig et Wieacker, 2018]. Čínští vědci provedli analýzu sekvenování celého genomu u devíti trojic (pacientka a oba rodiče) v rodinách se syndromem MRKH [Pan et al., 2019]. Technologii next-generation sequencing používaly při hledání genetických variací genomu u žen se syndromem MRKH i další výzkumné týmy [Chen et al., 2015; Takahashi et al., 2018]. Interpretace patogenity těchto nálezů zůstává i nadále vědeckou výzvou a pro přesnou identifikaci opakujících se genetických variací bude třeba vyšetřit rozsáhlejší skupiny postižených žen a jejich příbuzných. V rámci vyšetřovacího algoritmu žen se syndromem MRKH se provádí i podrobné radiodiagnostické vyšetření nejbližších příbuzných (matky a otce), zejména s ohledem na detekci kongenitálních anomálií močových a pohlavních orgánů.

Dánští autoři recentně popsali sekvenování celého exomu ve třígenerační rodině se dvěma sestřenicemi se syndromem MRKH typu 2 s jednostrannou agenezí ledviny a dvěma příbuznými muži s renální agenezí. Tato studie zjistila odchylku v GREB1L, což je nedávno objevený gen, který způsobuje bilaterální agenezi ledvin, přičemž u plodů ženského pohlaví může způsobit i agenezi dělohy [Herlin et al., 2019]. Belgičtí a francouzští autoři publikovali nedávno studii čtyř rodin s výskytem syndromu MRKH typu 2, u nichž byly z údajů sekvenování celého exomu identifikovány patologické varianty GREB1L [Jacquinet et al., 2020]. GREB1L je prvním detekovaným genem, který vykazuje významnou spojitost se syndromem MRKH typu 2 na základě autozomálně dominantní dědičnosti s neúplnou penetrancí.

Nejnovější americká multicentrická studie analyzovala 72 kandidátních genů, z nichž autoři studie vybrali deset, jejichž podíl na vývoji syndromu MRKH by měl být dále podrobně zkoumán [Mikhael et al., 2021].

4 KLINICKÝ OBRAZ A DIAGNOSTIKA SYNDROMU MRKH

Roman Chmel

Základním předpokladem stanovení správné diagnózy syndromu MRKH je informovanost a erudice lékařů, kteří se s tímto syndromem mohou ve své praxi setkat. Syndrom je obvykle odhalen až v době dospívání. Stanovení diagnózy před pubertou nemá terapeutický význam. Léčba pacientek se syndromem MRKH a normálním vývojem zevních gynekologických orgánů a ovarií se obvykle zahajuje až v době jejich zájmu o párovou sexualitu.

Mladé ženy se syndromem MRKH jsou normálního věku a tělesných proporcí. K lékařům přichází nejčastěji s primární amenoreou, která je definována nepřítomností menstruace do dokončeného 15. roku věku. U dospívající ženy s tímto syndromem obvykle proběhne normální puberta a vývoj všech sekundárních pohlavních znaků, včetně telarche a pubarche. Známky pohlavního dospívání v absolutní většině případů nevykazují žádné zevně detekovatelné abnormality. Vaječníky těchto žen jsou normálně vyvinuté, se známkami folikulogeneze a ovulace. Ovaria produkují fyziologické hladiny ženských pohlavních hormonů a ženy mají sekundární znaky pohlavního dospívání, které nijak nevybočují z normy.

Klinické vyšetření prokazuje normální vzhled zevního genitálu ženského typu, pubické ochlupení i vývoj prsních žláz odpovídající stadiu 5 na Tannerově stupnici. Pochva chybí a v poševním introitu se nachází mělká vaginální jamka původem z urogenitálního sinu. Mezi typické problémy mladých žen se syndromem MRKH patří nemožnost koitálního pohlavního styku (apareunie) a časté cyklické ovulační bolesti v podbřišku naznačující normální oogenezi s ovulací. Diagnóza se nejčastěji stanoví mezi 16. a 19. rokem života (medián 17,5 roku). Pokud se podezření na absenci dělohy vyjádří již před nástupem puberty, výsledek vyšetření pomocí zobrazovacích metod může být mylně interpretován a děložní rudiment může být popsán jako drobná prepupertální děloha. Správná diagnóza se nakonec stanoví až v období dospívání, kdy zobrazovací metody s jistotou odliší děložní rudiment od malé dělohy dospívající dívky.

Po podezření na syndrom MRKH má být dospívající dívka vždy odeslána ke gynekologickému vyšetření, které by mělo předběžnou diagnózu definitivně potvrdit, či vyloučit. Gynekologické vyšetření (ideálně u specialisty na léčbu vrozených vad ženského genitálu) by mělo začít pohledem na zevní genitál a poševní vchod, který obvykle končí po 2 cm slepě. Na konci velmi krátké pochvy není nalezeno děložní hrdlo a abdomino-rektální palpací není na obvyklém místě vyhatána ani děloha.

Transabdominální a transperineální ultrazvukové vyšetření potvrdí absenci dělohy a přítomnost vaječníků. Ty však mohou být uloženy více laterálně a kraniálně od zevních ilických arterií (pravděpodobně následkem poruchy vývoje vejcovodů

z kraniálních částí Müllerových vývodů), než je tomu u ženy s dělohou, a proto mohou být ultrazvukem lépe nalezeny transabdominálně. Přítomnost, či nepřítomnost ovarií by měla být zřejmá již po vstupním gynekologickém vyšetření, aby se pacientka a ani rodiče nemuseli obávat navenek fenotypově podobného syndromu úplné necitlivosti k androgenům (CAIS – complete androgen insensitivity syndrome) s karyotypem 46, XY, který představuje větší psychologický a sociální problém.

Ultrazvukové vyšetření zkušeným diagnostikem poskytuje spolehlivé výsledky, ale definitivně potvrdí diagnózu syndromu MRKH až magnetická rezonance, která pomůže odlišit úplnou absenci dělohy od děložních rudimentů s endometriem [Preibish et al., 2014; Bhayana et Ghasi, 2019]. Počítačová tomografie nepatří vzhledem ke značné radiační zátěži mezi diagnostickou metodu první volby.

Laparoskopie je dnes v procesu diagnostiky syndromu MRKH považována za příliš invazivní a *de facto* obsolentní metodu. Má však nadále své místo při řešení některých komplikací, například při exstirpaci děložních rudimentů u žen s cyklickými bolestmi v podbříšku [Rall et al., 2013]. V děložním rudimentu může následkem kryptomenorey vzniknout i klinicky významná hematometra [Howard et al., 2019] a jsou popsány i případy endometriózy [Konrad et al., 2019].

V naší klinické praxi, ale i v recentní odborné literatuře byly v děložních rudimentech zachyceny rostoucí leiomyomy, které způsobily diagnostické rozpaky a suspekci na fibrom ovaria či jinou závažnější ovariální patologii [Blontzos et al., 2019; Hricko et al., 2021]. V odborné literatuře lze objevit i případ pacientky se syndromem MRKH s torzí objemného děložního rudimentu a ipsilaterálních adnex [Kundu et al., 2014]. V případě nálezu větších děložních rudimentů je třeba zvážit jejich preventivní laparoskopickou exstirpaci, zejména kvůli prevenci torze adnex s následnou adnexektomií v případě známek nekrózy vaječníku. Kazuisticky byla u ženy se syndromem MRKH popsána v minulosti i torze hydrosalpingu [Kondo et al., 2013].

Rudimenty dělohy jsou zachyceny u 48–95 % žen se syndromem MRKH [Wang et al., 2020], ale abnormality ovarií se u těchto žen vyskytují pouze v 5–10 % případů. Nejčastěji se jedná o polycystická ovaria, ektopicky uložené ovarium a unilaterální ovariální agenezi [Oppelt et al., 2012]. Byl však popsán i případ ženy se syndromem MRKH, u níž bylo ovarium nalezeno v tříselném kanálu při operaci inguinální hernie [Demirel et al., 2012].

Nedílnou součástí diagnostiky syndromu MRKH by mělo být potvrzení karyotypu 46, XX. V minulosti byl popsán případ pacientky s kombinací Turnerova syndromu s karyotypem 45, X a ageneze dělohy a pochvy [Bialka et al., 2015]. Podrobný screening extragenitálních anomálií (např. kosterní, ušní, srdeční) pomocí zobrazovacích metod, kardiologického či otorinolaryngologického vyšetření se sice rutinně neprovádí, ale v nejasných případech či při vysoké suspekci na konkrétní anomálii by měl být vždy proveden. Vyšetření sérových hladin estradiolu, testosteronu a gonadotropinů bývá diagnosticky irelevantní. Existují i studie, které prokázaly až u poloviny žen s agenezí dělohy a pochvy klinicky asymptomatickou hyperandrogenemii [Henes et al., 2018].

5 PŘIDRUŽENÉ EXTRAGENITÁLNÍ MALFORMACE U ŽEN SE SYNDROMEM MRKH

Roman Chmel

Součástí diagnostického algoritmu u žen s podezřením na syndrom MRKH typu 2 je ultrazvukové vyšetření ledvin, které podle evropských studií odhalí až u 40 % žen s agenezí dělohy a pochvy anomálií uropoetického traktu. Nejčastěji jsou zaznamenány unilaterální ageneze (23–28 %) a ektopie ledviny (17 %), méně často renální hypoplazie či podkovovitá ledvina [Oppelt et al., 2006; Pittock et al., 2005]. V tomto kontextu je zajímavé, že čínští autoři nedávno prokázali u žen se syndromem MRKH nižší prevalenci renálních malformací (pouze 13 %) ve srovnání s výsledky evropských studií, což by mohlo naznačovat existenci fenotypových variací syndromu mezi jednotlivými etniky [Deng et al., 2019]. Podobné výsledky prezentovala i nejnovější multicentrická studie 11 čínských center na souboru celkem 1055 žen s touto vrozenou vadou. Typ 2 mělo ve srovnání s evropskými daty pouze 30 % žen, přičemž nejčastějšími anomáliemi byly skeletální vady (22 %, zejména idiopatická skolióza a malformace obratlových těl) a až na druhém místě byly současně se vyskytující vývojové vady ledvin (10 %, zejména jednostranná ageneze ledviny nebo ektopická ledvina) [Chen et al., 2021].

Konkomitantní malformace skeletálního systému u žen se syndromem MRKH se týkají nejčastěji páteře a méně často kostí končetin. Prevalence kosterních anomálií se v závislosti na rozsahu vyšetření, která byla v rámci jednotlivých studií provedena, pohybuje v intervalu 10–40 % [Herlin et al., 2020]. Hlavní páteřní malformací asociovanou s MURCS formou je skolióza. Méně časté jsou izolované nebo komplexní anomálie obratlů jako např. Klippel-Feilův syndrom, který se typicky projevuje pod obrazem fúze segmentů cervikální páteře, omezené pohyblivosti a nízké hranice vlasů. V rámci Sprenglerovy deformity může být raritně přítomna také anomálie lopatek nebo některé poruchy vývoje končetin (brachymezofalangie, ektrodaktylie, aplazie vřetenní kosti).

Poruchy sluchového aparátu se u syndromu MRKH vyskytují vzácně (v méně než 5 % případů), v případě rutinního provedení vyšetření sluchového aparátu však může prevalence poškození sluchu dosáhnout až 11 % [Strübbe et al., 1994]. Poruchy sluchu jsou způsobeny zejména anomáliemi převodního systému středního ucha a senzorálními defekty.

Přidružené srdeční vady jsou sice velmi vzácné, ale mohou být závažné a život ohrožující. Dosud byly popsány případy konkomitantního výskytu defektu septa síní,

stenóza plicnice a Fallotova tetralogie [Morcel et al., 2008; Herlin et al., 2020]. V několika málo případech žen se syndromem MRKH byl popsán velmi závažný fenotyp zahrnující kromě absence dělohy a pochvy i defekt obratlů, anální atrezii, vrozenou srdeční vadu, tracheoezofageální píštěl, atrezii jícnu, malformaci ledviny a defekt končetiny [Bjørsum-Meyer et al., 2016; Lautz et al., 2018].

6 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA SYNDROMU MRKH

Roman Chmel

Syndrom MRKH je zpravidla odhalen až v adolescenci. Pediatr by na ni měl proto pomyslet u dívky přicházející s anamnézou primární amenorey. Vaginální ageneze je často odhalena až v kombinaci primární amenorey a neúspěšných pokusů o vaginální pohlavní styk. Syndrom MRKH je sice jednou z nejčastějších příčin primární amenorey dospívajících žen (16 %), ale v diferenciální diagnostice je třeba pomyslet i na další tři její závažné příčiny: ovariální selhání (48 %), nedostatek gonadotropiny uvolňujícího hormonu (GnRH) (8 %) a opožděnou pubertu (6 %) [Timmreck et Rein-dollar, 2003]. Je zajímavé, že v některých studiích dospívajících žen, které hodnotily příčiny primární amenorey, byla její hlavní příčinou právě ageneze dělohy a pochvy [Tanmahasamut et al., 2012; Kriplani et al., 2017].

Neodhalení diagnózy syndromu MRKH může vést k závažnému iatrogennímu poškození pacientky, jaké popisuje například kazuistika s poraněním dolních močových cest, následným provedením uretroplastiky a rekonstrukcí hrdla močového měchýře k znovuoobnovení kontinence moči [Taneja et al., 2019]. Diferenciální diagnostika syndromu má zahrnovat nejčastější stavy spojené s primární amenoreou a normálně vyvinutými ženskými sekundárními pohlavními znaky [Morcel et al., 2008]. Do této skupiny patří zejména syndrom CAIS (syndrom úplné androgenní insenzitivity, dříve testikulární feminizace) vyskytující se u 1 : 41 000 až 1 : 120 000 žen, ale i některé obstrukční poševní vady.

Vzácnou formu ageneze parametrických vývodů představuje spojení absence dělohy a pochvy s virilizací, resp. hyperandrogenií, která je podmíněna mutacemi WNT4 (OMIM # 158330), přičemž tato kombinace vad představuje samostatnou jednotku bez souvislosti se syndromem MRKH. Předpokládá se, že WNT4, protein potlačující mužskou sexuální diferenciaci, tlumí syntézu gonadálního androgenu u savčích samic. WNT4 je důležitý při vývoji ženského fenotypu prostřednictvím regulace tvorby Müllerových vývodů a kontroly ovariální steroidogeneze [Biason-Lauber et al., 2004].

Pod obrazem ageneze dělohy a pochvy je někdy mylně interpretován primární hypogonadismus u žen s karyotypem 46, XX nebo 45, X. Estrogenní suplementace však u nich vede k postupnému růstu dělohy, čímž se obě nozologické jednotky jasně klinicky odliší [Berglund et al., 2019]. Syndrom MRKH by měl být diferenciálně-diagnosticky odlišen i od některých poruch sexuálního vývoje u jedinců s 46, XY (CAIS), což je porucha vázaná na chromozom X způsobená hemizygotními mutacemi genu pro receptor androgenů. Tito geneticky mužští pacienti mají normální ženský fenotyp, ale slepě zakončenou pochvu, chybějící dělohu, v pubertě rostoucí prsy, řídké pubické ochlupení a varlata produkující androgeny [Boehmer et al., 2001]. Některé novější

studie rozšiřují spektrum známých mutací genu pro receptor androgenů zodpovědných za CAIS a zároveň upozorňují, že pravděpodobně existují mnohem složitější příčiny tohoto syndromu [Zhang et al., 2021].

U obstrukčních anomálií, které zahrnují zejména hymenální atrezii, transversální poševní septum a vaginální či cervikální atrezii, je základním diferenciálně-diagnostickým krokem klinické gynekologické vyšetření, a to nejlépe specialistou v oboru gynekologie dětí a dospívajících.

Hymenální atrezie se typicky projevuje cyklickou bolestivostí v podbříšku v měsíčních intervalech, která se postupně zhoršuje a je důsledkem tzv. kryptomenorey, tedy hromadění menstruační krve v pochvě (hematokolpos), případně i v děložní dutině (hematometra). Při vyšetření v gynekologických zrcadlech lze v poševním introitu vidět a následně i vyhmatat klenoucí se hymen. Problém řeší jednoduchá chirurgická discize hymenu a v závislosti na konkrétním nálezu i vytvoření dostatečně široké komunikace k evakuaci menstruačního obsahu. Incidence hymenální atrezie je vyšší než syndromu MRKH, vyskytuje se u 1 : 2000 žen [Lardenoije et al., 2009].

Transverzální vaginální septum s parciálním hematokolpos charakterizuje retence menstruační krve v proximální části pochvy při částečné agenezi její distální části. Klinickým vyšetřením lze odlišit tuto vrozenou vadu od hymenální atrezie, protože hematokolpos nedosahuje až k poševnímu introitu, a hymen se tedy nevyklenuje. Léčba je i v tomto případě chirurgická, provádí se kolpostomie. Incidence transversálního poševního septa je ve srovnání s hymenální atrezií významně nižší, dosahuje pouze 1 : 30 000 žen [Rahman et al., 2016].

Cervikální nebo cervikovaginální atrezie je velmi vzácná vrozená vada vyskytující se izolovaně nebo v kombinaci s kompletní či parciální vaginální atrezií. Zachytí se pod obrazem hematometrie a léčí se chirurgicky v závislosti na individuálním nálezu a preferencích pacientky a rodičů. V minulosti se většinou prováděla hysterektomie. V současnosti se specialisté pokoušejí cestou laparotomie/laparoskopie a hysterotomie vytvořit v urorektálním prostoru neovaginu a tunelizací vytvořit otvor pro neocervix [Pan et al., 2021]. Operace se obvykle provádí krátce po detekci hematometrie, která je diagnostikována na základě cyklických bolestí v podbříšku po nástupu kryptomenorey. Tento fertilitu zachovávající léčebný postup může zachovat dělohu, přičemž se zároveň vytvoří i funkční pochva k zajištění pohlavního styku. Porod císařským řezem je po takto složité operaci samozřejmostí. Incidence cervikální atrezie je velmi nízká a pohybuje se mezi 1 : 80 000 a 1 : 100 000 žen.