



**ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ –
ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ ΣΤΗ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ ΚΑΙ ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΑ –
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ»
Διευθυντής ΠΜΣ : Καθηγητής ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ Ι. ΔΑΠΟΝΤΕ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Ανωμαλίες διάπλασης μήτρας και μαιευτική έκβαση»
Μπρέλλα Χριστίνα**

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

ΛΑΡΙΣΑ 2023

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:

1^{ος} Εξεταστής (Επιβλέπων)	Χριστίνα Μεσσήνη Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
2^{ος} Εξεταστής	Σωτήριος Σωτηρίου Αναπληρωτής Καθηγητής Εμβρυολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3^{ος} Εξεταστής	Αντώνιος Γκαράς Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

“Uterine abnormalities and obstetric outcome”

"Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή: Χριστίνα Μπρέλλα

Ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών {Βιολογία της Αναπαραγωγής - Βιοδείκτες στη Μαιευτική και Γυναικολογία – Περιγεννητική Ιατρική} του τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω και δημόσια τις ειλικρινείς ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέβαλλαν στην περάτωση των σπουδών μου, χωρίς την πολύτιμη βοήθεια των οποίων, θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωσή τους.

Ειδικότερα θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Χριστίνα Μεσσήνη, (Επίκουρη Καθηγήτρια Μαιευτικής και Γυναικολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας), επιβλέπουσα της διπλωματικής μου εργασίας. Η καθοδήγησή της καθώς επίσης και η αμέριστη συμπαράστασή της όλο αυτό το χρονικό διάστημα με βοήθησαν στο έπακρο ώστε να φέρω εις πέρας αυτή μου την προσπάθεια.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να εκφράσω στον Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας κ. Αλέξανδρο Δαπόντε για τη δυνατότητα που μου έδωσε να συμμετέχω στο συγκεκριμένο μεταπτυχιακό πρόγραμμα. Να εμβαθύνω τις γνώσεις μου αλλά και να παρακολουθήσω τις νεότερες εξελίξεις στην Υποβοηθούμενη Αναπαραγωγή.

Θα ήταν παράληψή μου να μην αναφέρω τον κ Νικόλαο Τσαγκούλη και κ Μάνθο Τσαγκούλη δυο άτομα στα οποία οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ για την παρότρυνσή τους να συμμετάσχω στο συγκεκριμένο μεταπτυχιακό πρόγραμμα.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω από τα βάθη της καρδιάς μου τους γονείς μου Παύλο και Βασιλική, τον σύζυγό μου Φώτη και τα δυο μας παιδιά Χρυσόστομο και Αντιγόνη που με ενθάρρυναν και μου πρόσφεραν την απαραίτητη ηθική συμπαράσταση ώστε να καταφέρω να πραγματοποιήσω αυτό μου το όνειρο!

Χριστίνα Μπρέλλα

Περίληψη

Οι συγγενείς ανωμαλίες του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος ορίζονται ως αποκλίσεις από τη φυσιολογική ανατομία και αποτελούν μια διαγνωστική πρόκληση λόγω της ποικιλίας των μορφολογικών παρουσιάσεων. Είναι αποτέλεσμα μη – φυσιολογικής ανάπτυξης των πόρων του Müller κατά την εμβρυογένεση. Αυτές οι ανατομικές διαταραχές εμφανίζονται συχνά και μπορεί να προκύψουν από γενετική μετάλλαξη, αναπτυξιακή ανωμαλία ή επίκτητα ελαττώματα. Οι διαταραχές κυμαίνονται από συγγενή απουσία του κόλπου και της μήτρας έως ελαττώματα στην πλάγια ή κάθετη σύντηξη των πόρων του Müller. Μια ποικιλία ανατομικών ελαττωμάτων μπορεί επίσης να βρεθεί στο ουροποιητικό σύστημα. Αυτές οι ανωμαλίες είναι συχνά ασυμπτωματικές και μη – αναγνωρισμένες. Υπάρχουν διάφορες ανωμαλίες της μήτρας. Μια πλήρης αποτυχία σύντηξης των πόρων του Müller έχει ως αποτέλεσμα μια δίδελφου μήτρα, ενώ μία μερική αποτυχία έχει ως αποτέλεσμα μια τοξοειδή ή δίκερω μήτρα. Η αποτυχία της απορρόφησης του διαφράγματος έχει ως αποτέλεσμα παραλλαγές που κυμαίνονται από μία υπό – διαφραγματοφόρο έως μία διαφραγματοφόρο μήτρα. Τέλος, η ατρησία ενός από τους παραμεσονεφρικούς πόρους έχει ως αποτέλεσμα μια μονόκερω μήτρα. Γυναίκες με ανωμαλίες της μήτρας είναι γνωστό ότι παρουσιάζονται με υψηλότερη συχνότητα υπογονιμότητας, πυελικού άλγους, επαναλαμβανόμενων αποβολών, πρόωρου τοκετού, εμβρυϊκής θνησιμότητας, περιορισμού της ανάπτυξης του εμβρύου, πρόωρης ρήξης εμβρυικών μεμβρανών, ανώμαλης θέσης και προβολής εμβρύου και αποκόλληση του πλακούντα, μεταξύ άλλων. Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει τα αναπαραγωγικά, περιγεννητικά και μαιευτικά αποτελέσματα για κάθε συγκεκριμένη ανωμαλία της μήτρας. Οι γυναίκες με τοξοειδή μήτρα έχουν παρόμοιο αναπαραγωγικό αποτέλεσμα με τις γυναίκες με φυσιολογική μήτρα. Η μονόκερος μήτρα παρουσιάζει το πιο δυσμενές αναπαραγωγικό αποτέλεσμα και η διαφραγματοφόρο μήτρα ενέχει αυξημένο ποσοστό αποβολών. Η δίδελφου μήτρα επιδεικνύει επίσης δυσμενή μαιευτικά αποτελέσματα. Από κοινού, η δίδελφου, η δίκερως, η μονόκερος και η διαφραγματοφόρος μήτρα ενέχουν τα χαμηλότερα ποσοστά κύησης στην τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Λέξεις – κλειδιά: ανωμαλίες της μήτρας, πόροι του Müller, αναπαραγωγικά αποτελέσματα, περιγεννητικά αποτελέσματα, μαιευτικά αποτελέσματα, γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα.

Abstract

Congenital anomalies of the female reproductive system are defined as deviations from normal anatomy and represent a diagnostic challenge due to the variety of morphologic presentations. Problems with Müllerian duct development can cause different kind of deformities. These anatomical abnormalities occur frequently and may result from a genetic mutation, developmental abnormality, or acquired defects. Disorders range from congenital absence of the vagina and uterus to defects in lateral or vertical fusion of the Müllerian ducts. A variety of anatomical defects can also be found in the urinary system. These abnormalities are often asymptomatic and incidental findings. There are various abnormalities of the uterus. A complete failure of fusion of the Müllerian ducts results in a didelphis uterus, while a partial failure results in an arcuate or bicornuate uterus. Failure of septal absorption results in variations ranging from a sub-septal to a septal matrix. Finally, atresia of one of the paramesonephric ducts results in a unicornuate uterus. Women with uterine abnormalities are known to present with a higher incidence of infertility, pelvic pain, recurrent miscarriages, preterm labor, fetal death, fetal growth restriction, premature rupture of membranes, abnormal fetal presentation, and placental abruption, among others. Several studies have examined reproductive, perinatal, and obstetric outcomes for each specific uterine abnormality. Women with an arched uterus have a similar reproductive outcome to women with a normal uterus. The unicornuate uterus presents the most unfavorable reproductive outcome, and the diaphragmatic uterus has an increased miscarriage rate. A didelphis uterus also exhibits adverse obstetric outcomes. Together, the didelphis, bicorn, unicorn, and diaphragmatic uterus have the lowest pregnancy rates in assisted reproductive technology.

Keywords: uterine abnormalities, Müllerian ducts, reproductive outcomes, perinatal outcomes, obstetric outcomes, female reproductive system

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	Error! Bookmark not defined.
Περίληψη.....	5
Abstract	6
Κατάλογος Εικόνων	8
Κατάλογος Πινάκων	9
Συντομογραφίες	10
Εισαγωγή.....	11
Γενικό Μέρος.....	12
Κεφάλαιο 1 ^ο : Εμβρυολογική προέλευση – Φυσιολογική ανάπτυξη	12
Κεφάλαιο 2 ^ο : Συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας	15
2.1 Παθογένεση	15
2.2 Ταξινόμηση	16
2.3 Τύποι συγγενών ανωμαλιών της μήτρας	19
2.4 Αιτιολογικοί παράγοντες	30
2.5 Πιθανές συνέπειες	31
Ειδικό Μέρος	33
Κεφάλαιο 3 ^ο : Σχέση συγγενών ανωμαλιών της μήτρας με την περιγεννητική έκβαση	33
3.1 Αιτιολογία.....	33
3.2 Περιγεννητικά αποτελέσματα βάσει τύπου CUA.....	34
3.2 Αναπαραγωγικά αποτελέσματα	37
3.3 Μαιευτικά αποτελέσματα	40
3.4 Νεογνικά αποτελέσματα	42
Συζήτηση	44
Βιβλιογραφία.....	47

Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1: Πόροι του Muller και πόροι του Wolff [8]	13
Εικόνα 2: Εμβρυολογία μήτρας και κόλπου – Στάδια ανάπτυξης [8].....	13
Εικόνα 3: Ταξινόμηση ανωμαλιών της μήτρας από την AFS [13]	18
Εικόνα 4: Σύστημα ταξινόμησης ESHRE – ESGE των CUAs [14]	19
Εικόνα 5: Ατελής αμφοτερόπλευρη αγενεσία (Α) Υπερηχογράφημα, (Β) Μαγνητική τομογραφία, (C) Λαπαροσκόπηση [18]	21
Εικόνα 6: Τύπου II (μονόκερως μήτρα). (Α) Τύπος IIa, (Β) Τύπος IIb, (C) Τύπος IIc, (D) Τύπος IId [8]	22
Εικόνα 7: Απεικόνιση μονόκερως μήτρας. (Α) Τύπου IId (Εικόνες από HSG), (Β) Τύπος IId (Εικόνες MRI), (C) Τύπος IId (Εικόνες δισδιάστατου υπερηχογραφήματος), (D) Τύπος IId (Εικόνες τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος), (E) Τύπος IIc, (F) Τύπος IIb (Εικόνες λαπαροσκόπησης) [8]	23
Εικόνα 8: (Α) Δίδελφος μήτρα (Τύπος III). (Β) Δίδελφος μήτρα με αποφραγμένο ημί – κόλπο και μονόπλευρη νεφρική αγενεσία [8]	24
Εικόνα 9: Δίκερως μήτρα [8]	25
Εικόνα 10: Δίδελφος μήτρα (Α) HSG, (Β) Δισδιάστατο υπερηχογράφημα, (C) Τρισδιάστατο υπερηχογράφημα [8]	25
Εικόνα 11: Δίδελφος μήτρα (Α και Β) MRI και (C) Λαπαροσκόπηση [8].....	25
Εικόνα 12: Δίκερως μήτρα (Α) HSG, (Β) Δισδιάστατο υπερηχογράφημα, (C) Τρισδιάστατο υπερηχογράφημα, (D) MRI, (E – F) Λαπαροσκόπηση [8]	27
Εικόνα 13: Διαφραγματοφόρος μήτρα (Α) Τύπος Va, (Β) Τύπος Vb, (C) Ασύμμετρη διαφραγματοφόρος μήτρα [8]	28
Εικόνα 14: Διαφραγματοφόρος μήτρα (Α) HSG, (Β) Δισδιάστατο υπερηχογράφημα – Μερικό διάφραγμα, (C) Τρισδιάστατο υπερηχογράφημα – Μερικό διάφραγμα, (D) Τρισδιάστατο υπερηχογράφημα – Πλήρες διάφραγμα, (E) MRI – πλήρες διάφραγμα, (F) MRI – Μερικό διάφραγμα [8].....	29
Εικόνα 15: Τοξοειδής μήτρα (Α) Σχηματική αναπαράσταση, (Β) Υπερηχογράφημα, (C) MRI [36].....	30
Εικόνα 16: Υστεροσκοπική θεραπεία της διαφραγματοφόρος μήτρας [8].....	36

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1: Φάσεις ανάπτυξης και ελαττώματα των πόρων του Müller [10]	14
Πίνακας 2: Ταξινόμηση των ανωμαλιών της μήτρας από την AFS [8].....	17
Πίνακας 3: Κύρια συστήματα ταξινόμησης ανωμαλιών των πόρων του Muller [10].....	18

Συντομογραφίες

AFS	American Fertility Society
AMH	Anti – Mullerian Hormone
ASRM	American Society of Reproductive Medicine
CUA	Congenital Uterine Anomalies
ESGE	European Society for Gynaecological Endoscopy
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
HSG	Hysterosalpingography
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
LBW	Low Birth Weight
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRKH	Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser
RCTs	Randomized Controlled Trials
RPL	Recurrent Pregnancy Loss
SGC	Small for Gestational Age
SHG	Sonohysterography
SPTB	Spontaneous Preterm Birth

Εισαγωγή

Η επίπτωση των συγγενών ανωμαλιών της μήτρας (Congenital Uterine Anomalies, CUA) παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση, με πολλά στοιχεία να υποστηρίζουν ότι κυμαίνεται από 0.06% έως 38%. Αυτή η μεγάλη διακύμανση που παρουσιάζεται μεταξύ των διαφόρων μελετών – δοκιμών οφείλεται σε διάφορους παράγοντες, όπως για παράδειγμα, στη χρησιμοποίηση διαφορετικών διαγνωστικών εργαλείων, στο διαφορετικό πληθυσμό – μελέτης, καθώς και στα μη – τυποποιημένα συστήματα ταξινόμησης [1]. Η γεννητική οδός της γυναίκας διαφοροποιείται από τη γεννητική οδό του άνδρα από δύο πόρους του Müller, οι οποίοι αναπτύσσονται κατά τις πρώτες έξι εβδομάδες της εμβρυϊκής ζωής [2]. Οι CUAs προκαλούνται από μία ανώμαλη διακοπή διαφόρων σταδίων (διαφοροποίηση, σύντηξη, απορρόφηση, μετανάστευση) της ανάπτυξης των πόρων του Müller [3].

Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες, η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ταξινόμηση των CUAs είναι αυτή της Αμερικανικής Ένωσης Γονιμότητας (American Fertility Society, AFS) (1988). Σε συνάρτηση με την αποτυχία της οργανογένεσης και τους διάφορους βαθμούς ελαττωμάτων σύντηξης ή απορρόφησης, οι CUAs μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε ελαττώματα συνένωσης των πόρων του Müller (μονόκερως, δίκερως ή δίδελφους μήτρα) και ελαττώματα απορρόφησης του διαφράγματος (canalization) (υπό – διαφραγματοφόρος ή διαφραγματοφόρος μήτρα) [4].

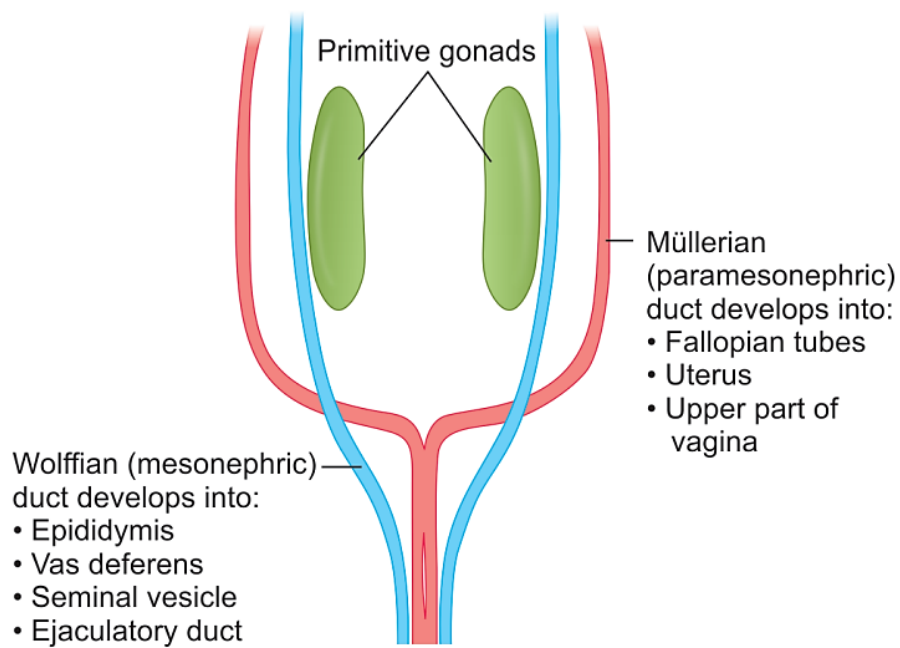
Δεδομένου ότι στην ενδομητρική κοιλότητα γίνεται η εμφύτευση του εμβρύου και ο σχηματισμός του πλακούντα, ελαττώματα στο σχηματισμό της μπορεί να οδηγήσουν σε αρνητικές αναπαραγωγικές, μαιευτικές και περιγεννητικές επιδράσεις όπως, υπογονιμότητα, επαναλαμβανόμενες αποβολές και δυσμενή έκβαση της κύησης [5]. Έχειδειχθεί ότι, οι CUAs δεν επηρεάζουν σημαντικά τα ποσοστά κύησης, με πολλές περιπτώσεις να αναφέρουν ομαλή κύηση και φυσιολογικό τοκετό. Εντούτοις, ανάλογα με την σοβαρότητα και τον τύπο της CUAs, υπάρχει υψηλή συχνότητα μαιευτικών επιπλοκών, όπως πρόωρος τοκετός, κακή προβολή του εμβρύου, αποβολή, περιορισμός ενδομήτριας ανάπτυξης (Intrauterine Growth Restriction, IUGR) [6,7]. Επιπλέον, τα συμπτώματα σε ασθενείς με CUA μπορεί να περιλαμβάνουν μη – περιοδικό πυελικό άλγος, άλγος περιόδου, μη – φυσιολογική κοιλιακή αιμορραγία και έκτοπο κύηση [2].

Γενικό Μέρος

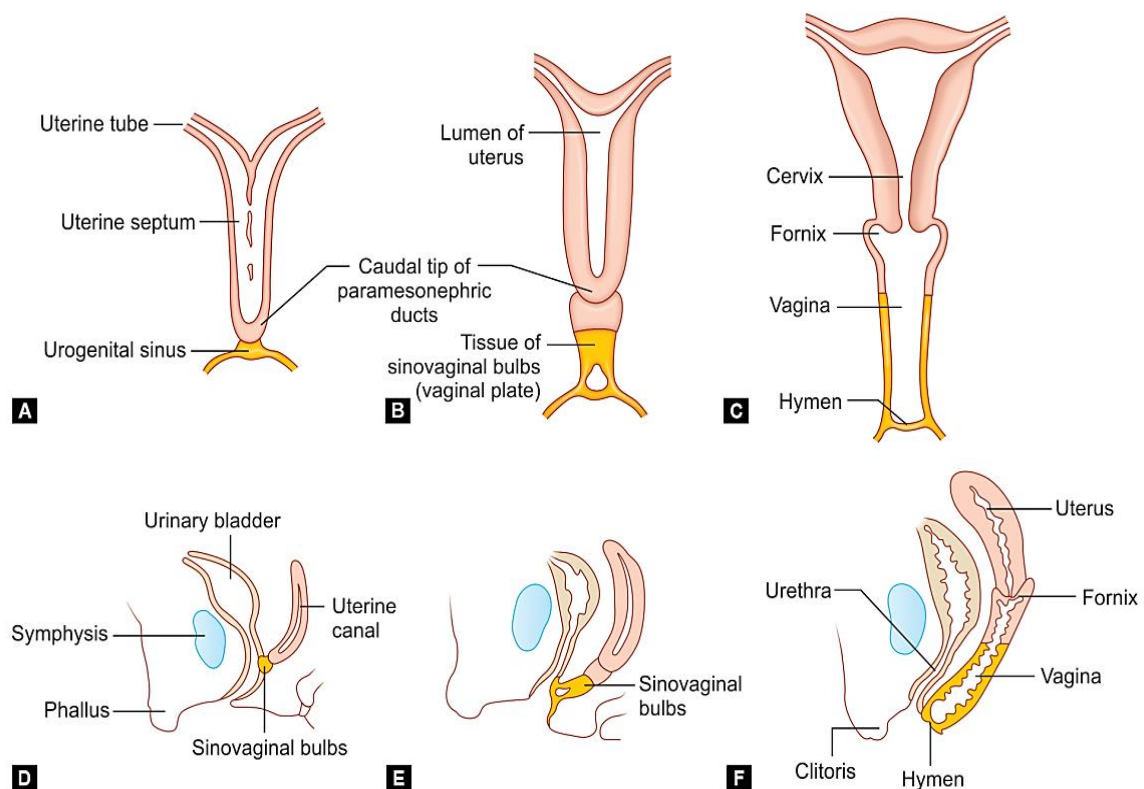
Κεφάλαιο 1^ο: Εμβρυολογική προέλευση – Φυσιολογική ανάπτυξη

Η ανάπτυξη του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος περιλαμβάνει μία σειρά από σύνθετες διεργασίες που χαρακτηρίζονται από διαφοροποίηση, μετανάστευση, σύντηξη και απορρόφηση του συστήματος των πόρων του Müller [2], με τα εσωτερικά γεννητικά όργανα και τη μήτρα (η οποία προκύπτει από τους πόρους του Müller) να αναπτύσσονται λόγω απουσίας της αντί – Müllerian ορμόνης (Anti-Müllerian Hormone, AMH) και της τεστοστερόνης (Εικόνα 1). Πιο συγκεκριμένα, τα ουραία δύο τρίτα αυτών των πόρων δημιουργούν τη μήτρα και το ανώτερο τρίτο τις σάλπιγγες (Εικόνα 2) [8,9]:

- 1 – 6^η εβδομάδα: Μετανάστευση των αρχέγονων γεννητικών κυττάρων στις γονάδες, κατά την 4^η εβδομάδα της κύησης, και διαφοροποίηση σε πρωτογενή ωοθυλάκια (θήλυ έμβρυο, απουσία χρωμοσώματος Y). Σε ένα θήλυ έμβρυο, ελλείπει τεστοστερόνης και AMH προκαλείται παλινδρόμηση των πόρων του Wolff, επιτρέποντας την ανάπτυξη των πόρων του Müller σε σάλπιγγες, μήτρα και άνω τρίτο του κόλπου
- 6 – 9^η εβδομάδα: Η εμφάνιση των πόρων του Müller συμβαίνει περίπου την 6^η εβδομάδα της κύησης, όπου προκαλείται ουραία επιμήκυνση και διάσχιση των μετανεφρικών πόρων και επακόλουθη σύντηξη στη μέση γραμμή. Την 7^η εβδομάδα, πραγματοποιείται η ανάπτυξη του ουροορθικού διαφράγματος, το οποίο διαχωρίζει τον ορθό από τον ουρογεννητικό κόλπο
- 10 – 13^η εβδομάδα: Παρατηρείται ανοδική σύντηξη των ουραίων τμημάτων των πόρων του Müller προς σχηματισμό του μητροκολπικού σωλήνα, ο οποίος εισέρχεται στο ραχιαίο τοίχωμα του ουρογεννητικού κόλπου
- 14 – 18^η εβδομάδα: Επέρχεται απορρόφηση του διαφράγματος που αρχικά διαχωρίζει τα ουραία τμήματα των πόρων του Müller προς σχηματισμό του μητροκολπικού σωλήνα ως απαρχή τόσο της κοιλότητας της μήτρας όσο και των άνω δύο τρίτων του κόλπου



Εικόνα 1: Πόροι του Muller και πόροι του Wolff [8]



Εικόνα 2: Εμβρυολογία μήτρας και κόλπου – Στάδια ανάπτυξης [8]

Η πλειοψηφία των δυσπλασιών της μήτρας μπορεί να εξηγηθεί από την αποτυχία ή τη διακοπή της ανάπτυξης κατά τη διάρκεια των παραπάνω σταδίων (Πίνακας 1) [8,10]. Η ανάπτυξη των πόρων του Müller είναι ανεξάρτητη από την ανάπτυξη των γονάδων και οι γυναίκες με ανωμαλίες των πόρων του Müller συνήθως έχουν φυσιολογικές ωοθήκες και φυσιολογική λειτουργία ωοθηκών. Αντίθετα, η ανάπτυξη των πόρων του Müller σχετίζεται στενά με την ανάπτυξη του ουροποιητικού συστήματος, με αποτέλεσμα τη διάγνωση νεφρικών ανωμαλιών σε άτομα με ανωμαλίες των πόρων του Müller [10].

Πίνακας 1: Φάσεις ανάπτυξης και ελαττώματα των πόρων του Müller [10]

Phases of Mullerian Duct Development	Defect	Anomaly
Organogenesis: Development of Mullerian Duct	Failure to develop bilaterally	Aplasia/agenesis (MRKH * syndrome)
	Failure to develop unilaterally	Unicornuate uterus
Fusion or Unification: between paired Mullerian ducts between fused Mullerian duct and urogenital sinus (Sinovaginal bulbs)	Horizontal fusion defect	Bicornuate uterus Uterus didelphys
	Vertical fusion defect	Transverse vaginal septum Imperforate hymen
Septal resorption or canalisation	Defect in resorption or canalisation	Septate uterus Arcuate (?)

* Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome.

Η αποτυχία ανάπτυξης των πόρων του Müller μεταξύ της 6^{ης} και 9^{ης} εβδομάδας οδηγεί σε απλασία της μήτρας· αποτυχία της σύντηξης των πόρων του Müller μεταξύ 10^{ης} και 13^{ης} εβδομάδας οδηγεί σε διπλασιασμούς της μήτρας (πλήρης αποτυχία σύντηξης οδηγεί σε δίδελφου μήτρα και μερική αποτυχία σύντηξης οδηγεί σε δίκερω ή τοξοειδή μήτρα)· και η αποτυχία απορρόφησης του διαφράγματος μεταξύ 14^{ης} και 18^{ης} εβδομάδας οδηγεί σε διαφραγματοφόρο μήτρα (ο βαθμός αποτυχίας οδηγεί σε παραλλαγές που κυμαίνονται από μερική έως πλήρη διαφραγματοφόρο μήτρα). Η ατρησία ενός από τους παραμεσονεφρικούς πόρους οδηγεί σε μονόκερω μήτρα. Δεδομένου ότι η μήτρα παρουσιάζει ίδια εμβρυολογική προέλευση και στενή εμβρυολογική αλληλεπίδραση με τα άνω 2 / 3 του κόλπου και με το ουροποιητικό σύστημα, αντίστοιχα, οι CUAs σχετίζονται συχνά με δυσπλασίες του κόλπου και ανωμαλίες ουροποιητικού συστήματος (κυρίως ουρήθρα και νεφρά) [8].

Κεφάλαιο 2^ο: Συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας

2.1 Παθογένεση

Η υποκείμενη αιτιολογία της ανώμαλης ανάπτυξης της μήτρας δεν είναι καλώς κατανοητή. Τα περισσότερα ελαττώματα είναι πιθανό να σχετίζονται με πολυγονιδιακά και πολυπαραγοντικά αίτια, δεδομένου ότι, ο καρυότυπος των ασθενών με ανωμαλίες της μήτρας είναι συνήθως φυσιολογικός (46,XX) [7]. Οι τρεις κύριοι μηχανισμοί της ανώμαλης ανάπτυξης της μήτρας είναι η αγενεσία / υποπλασία, η ελαττωματική πλευρική σύντηξη και η ελαττωματική κάθετη σύντηξη [11].

2.1.1 *Αγενεσία ή υποπλασία*

Η αγενεσία ή υποπλασία των πόρων του Müller οδηγεί σε μεταβλητή ανάπτυξη της μήτρας και συγγενή απουσία του κόλπου, που ονομάζεται σύνδρομο Mayer – Rokitansky – Küster – Hauser (MRKH). Η προκύπτουσα μήτρα μπορεί να είναι ημί – μήτρα ή μήτρα με κέρας (για παράδειγμα, μονόκερος μήτρα) ή μήτρα χωρίς τράχηλο, ή, πιο συχνά μπορεί να μην αναπτυχθεί καθόλου μήτρα [11].

2.1.2 *Ελάττωμα πλευρικής σύντηξης*

Η ελαττωματική πλευρική σύντηξη οδηγεί στην ανάπτυξη οργάνων που είναι είτε συμμετρικά είτε ασύμμετρα, με ή χωρίς απόφραξη (για παράδειγμα, δίκερως μήτρα, δίδελφους μήτρα). Ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω μπορεί να οδηγήσουν σε ελάττωμα πλευρικής σύντηξης [11]:

- Αποτυχία απορρόφησης του διαφράγματος
- Αποτυχία σχηματισμού ενός από τους δύο πόρους του Müller
- Αποτυχία μετανάστευσης του πόρου του Müller
- Αποτυχία σύντηξης των πόρων του Müller

2.1.3 *Ελάττωμα κάθετης σύντηξης*

Η ελαττωματική κάθετη σύντηξη οδηγεί σε ανάπτυξη ενός εγκάρσιου κοιλιακού διαφράγματος, τμηματική κοιλιακή αγενεσία και / ή αγενεσία ή δυσγενεσία του τραχήλου της μήτρας. Ο κόλπος και / ή ο τράχηλος της μήτρας μπορεί να παρουσιάζουν ή όχι απόφραξη. Το εν λόγω ελάττωμα προκύπτει από οποιαδήποτε ελαττωματική σύντηξη του ουραίο άκρου

του πόρου του Müller και του ουρογεννητικού κόλπου ή από ελαττωματική κολπική διοχέτευση [11].

2.2 Ταξινόμηση

Λόγω του σημαντικού επιπολασμού και του πιθανού αντίκτυπου στην αναπαραγωγική υγεία μιας γυναίκας, οι CUAs αποτελούν κλινική οντότητα και πρόκληση στη διαγνωστική και θεραπευτική διαδικασία λήψης αποφάσεων. Ένας αποτελεσματικός σχεδιασμός της θεραπευτικής στρατηγικής βασίζεται στην αποτελεσματική διάγνωση και σαφή κατηγοριοποίησή τους. Οι δυσπλασίες της μήτρας ταξινομούνται συνήθως σύμφωνα με τον εμβρυολογικό μηχανισμό που οδηγεί στον σχηματισμό τους. Υπάρχουν διάφορα συστήματα ταξινόμησης, αλλά το πιο κοινό προτάθηκε από τον Buttram το 1983 [12], το οποίο προσαρμόστηκε το 1988 από την AFS, πλέον Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (American Society of Reproductive Medicine, ASRM) (Πίνακας 2, Εικόνα 3). Ωστόσο, καθίσταται δύσκολη η ταξινόμηση των άτυπων ή ενδιάμεσων μορφών των ανωμαλιών [13]. Τα κύρια συστήματα ταξινόμησης των ανωμαλιών της μήτρας παρουσιάζονται στον Πίνακα 3 [10].

Το 2013, η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ανθρώπινης Αναπαραγωγής και Εμβρυολογίας (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) και η Ευρωπαϊκή Γυναικολογική Ενδοσκοπική Εταιρία (European Society for Gynaecological Endoscopy, ESGE), αναγνωρίζοντας την κλινική σημασία των ανωμαλιών των πόρων του Muller, ανέπτυξαν ένα νέο σύστημα ταξινόμησης των ανωμαλιών των γυναικείων γεννητικών οργάνων, το οποίο σχεδιάστηκε έχοντας κυρίως κλινικό προσανατολισμό και βασίστηκε στην ανατομία του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Βάσει του συστήματος ESHRE / ESGE, οι CUAs ταξινομούνται βάσει των ανατομικών αποκλίσεων ίδιας εμβρυολογικής προέλευσης, σε επτά βασικούς τύπους (Εικόνα 4) [10,14]:

1. U0, φυσιολογική μήτρα
2. U1, δυσμορφική μήτρα (βρεφική ή σε σχήμα T)
3. U2, διαφραγματοφόρος μήτρα
4. U3, δισωματική μήτρα (μερική και πλήρης – δίκερως και δίδελφους μήτρα, αντίστοιχα, με βάση την ταξινόμηση AFS)
5. U4, ημί – μήτρα (μονόκερως βάσει της AFS)
6. U5, απλαστική μήτρα
7. U6, για μη ταξινομημένες περιπτώσεις

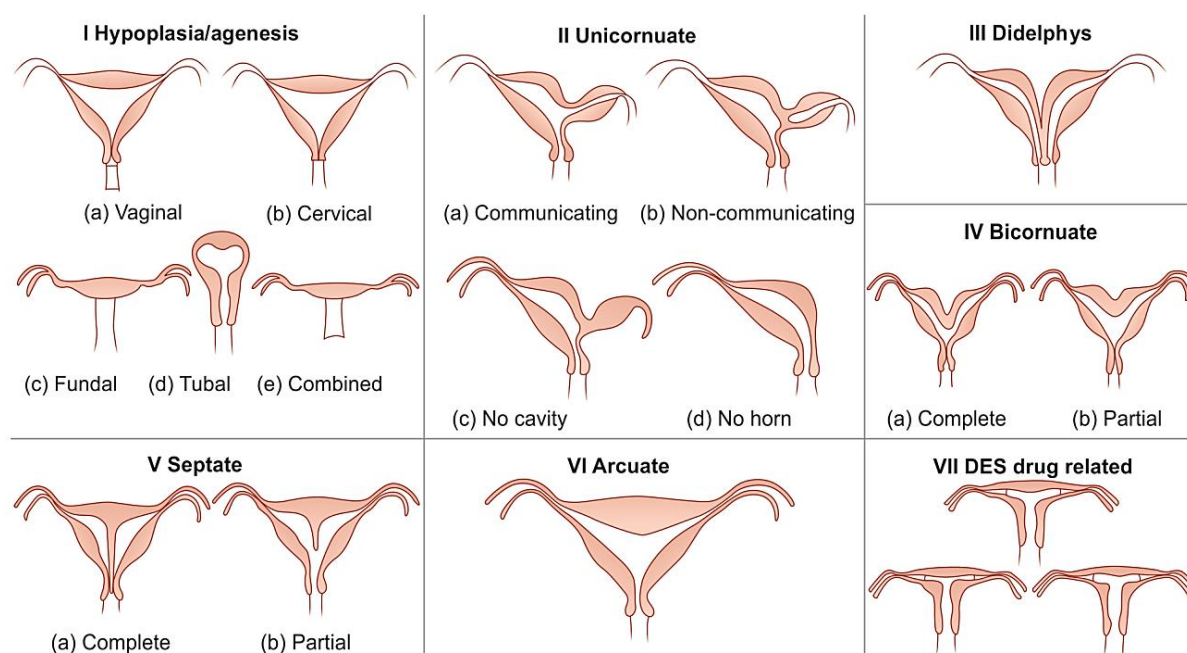
Αξίζει να σημειωθεί ότι στο παραπάνω σύστημα ταξινόμησης (ESHRE / ESGE) δεν περιλαμβάνεται η τοξοειδής μήτρα, καθώς θεωρείται μία φυσιολογική παραλλαγή της μήτρας και δε σχετίζεται με κλινικά προβλήματα. Τέλος, κατά αύξουσα σοβαρότητα ανατομικών ανωμαλιών, ως πρόσθετες ανεξάρτητες υποκατηγορίες, ταξινομούνται οι ανωμαλίες του τραχήλου του κόλπου και της μήτρας. Ειδικότερα, η ταξινόμηση καθορίζεται από V0 και C0, που αντιστοιχεί σε φυσιολογικό κόλπο και τράχηλο της μήτρας, έως V4 και C4, που αντιστοιχεί σε απλασία του κόλπου και του τραχήλου της μήτρας, αντίστοιχα [10].

Πίνακας 2: Ταξινόμηση των ανωμαλιών της μήτρας από την AFS [8]

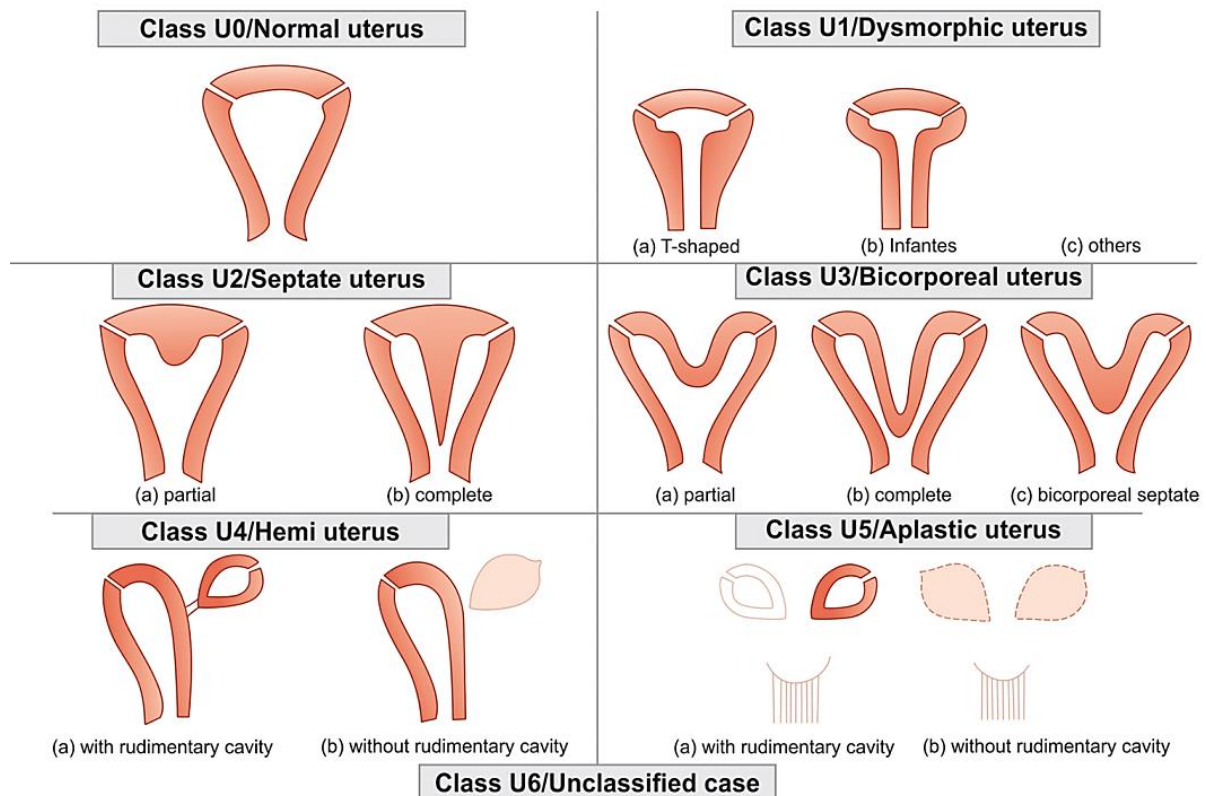
Type I	Segmental Müllerian hypoplasia or agenesis a. Vaginal b. Cervical c. Uterine fundus d. Tubal e. Combined anomalies
Type II	Unilateral hypoplasia or agenesis (unicornuate uterus) a. Rudimentary horn with cavity, communicating to unicornuate uterus b. Rudimentary horn with cavity, noncommunicating to unicornuate uterus c. Rudimentary horn with no cavity d. Unicornuate uterus without a rudimentary horn
Type III	Failure of fusion of Müllerian ducts (Uterus didelphys)
Type IV	Partial failure of fusion of Müllerian ducts (Bicornuate uterus) a. Complete (division to internal os) b. Partial
Type V	Non-resorption of midline septum (Septate uterus) a. Complete septation b. Partial septation
Type VI	Arcuate uterus
Type VII	Diethylstilbestrol (DES)-related anomalies

Πίνακας 3: Κύρια συστήματα ταξινόμησης ανωμαλιών των πόρων του Muller [10]

Guideline	Main Characteristics
AFS (1988) [5]	Based on failure of normal Mullerian development (hypoplasia/agenesis, unicornuate, bicornuate, didelphys, septate, arcuate, DES drug-related), lacked clear diagnostic criteria, correlated with clinical outcome
ESHRE-ESGE (2013) [6]	Classified based primarily on uterine anatomy with cervical vaginal anomalies as supplementary subclasses. Classes: U0–U6 (U0 being normal or arcuate and U6 being unclassified) C0–C4, V0–V4 3D-based diagnostic criteria for septate and bicornuate uterus
ASRM (2021) [7]	Updated and expanded AFS (1988) classification incorporating cervical, vaginal and all complex anomalies. Nine classes: Mullerian agenesis, cervical agenesis, unicornuate, uterus didelphys, bicornuate, septate, longitudinal vaginal septum, transverse vaginal septum, complex anomalies. Imaging-based diagnostic criteria for septate and bicornuate uterus.



Εικόνα 3: Ταξινόμηση ανωμαλιών της μήτρας από την AFS [13]



Εικόνα 4: Σύστημα ταξινόμησης ESHRE – ESGE των CUAs [14]

2.3 Τύποι συγγενών ανωμαλιών της μήτρας

2.3.1 Υποπλασία / αγενεσία μήτρας

2.3.1.1 Τύποι

Οι ανωμαλίες αυτής της κατηγορίας (συχνότητα εμφάνισης 1 : 4 / 6.000) είναι δευτερογενείς σε μερική ή πλήρη διακοπή της ανάπτυξης των πόρων του Müller και συχνά συνδέονται με νεφρικές ανωμαλίες [15]. Η υποπλασία / αγενεσία της μήτρας κατηγοριοποιείται περαιτέρω σε δύο ομάδες [8]:

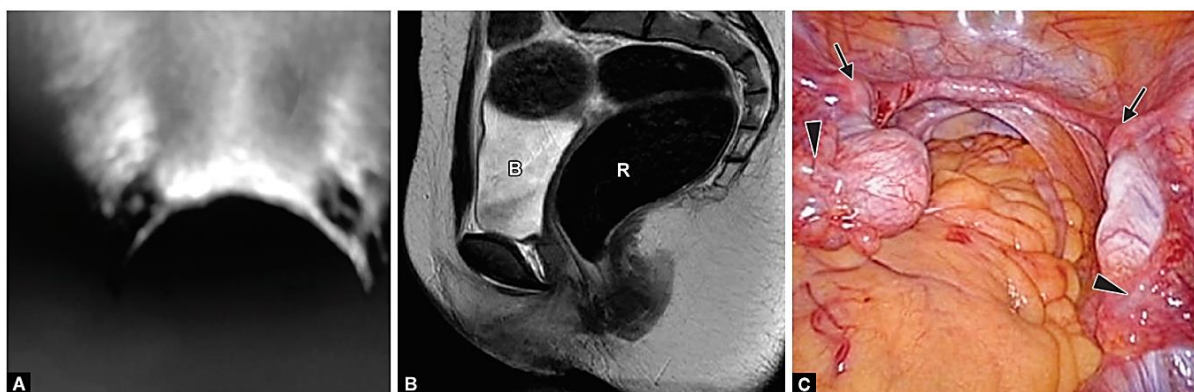
- **Πλήρης αμφοτερόπλευρη αγενεσία (πλήρης τύπου – I):** Η πλήρης αμφοτερόπλευρη αγενεσία είναι ασύμβατη είναι μια σπάνια ανωμαλία και ασύμβατη με τη ζωή λόγω της σχετιζόμενης αμφοτερόπλευρης νεφρικής αγενεσίας.
- **Ατελής αμφοτερόπλευρη αγενεσία (ατελής τύπου – I):** Η ατελής αμφοτερόπλευρη αγενεσία, η οποία αναφέρεται και ως απλασία των πόρων του Müller ή απλά αγενεσία, είναι ένα σύνδρομο που αντιπροσωπεύει την πιο συχνή εκδήλωση συγγενούς απουσίας του κόλπου, του τραχήλου της μήτρας και της μήτρας ή

ατρησίας κόλπου, και χαρακτηρίζεται από αμηνόρροια και κυκλικό κοιλιακό άλγος. Η πλειοψηφία των γυναικών παρουσιάζεται με υποτυπώδη μήτρα, δηλαδή παρουσία μικρών βολβών των πόρων του Müller, φυσιολογικές σάλπιγγες (ή περιφερικό τμήμα τους), φυσιολογικές ωθήκες (φυσιολογική ανάπτυξη δευτερογενών φυλετικών χαρακτηριστικών) και απουσία ενδομήτριου. Εντούτοις, στο 2 – 7% των γυναικών ασθενών παρατηρείται ενεργό ενδομήτριο. Σε περιπτώσεις εμφάνισης ενεργού ενδομήτριου και κυκλικού κοιλιακού άλγους κρίνεται απαραίτητη η αφαίρεση της υποτυπώδους μήτρας. Περίπου το 15% των γυναικών με αγενεσία μήτρας παρουσιάζουν επίσης ελαττώματα του ουροποιητικού συστήματος [16].

2.3.1.2 Διάγνωση και διαχείριση

Σε γυναίκες με ατρησία κόλπου, η εν λόγω κατάσταση δεν καθίσταται εμφανής έως το χρονικό διάστημα έναρξης της αναμενόμενης εμμηναρχής, καθώς οι περισσότερες ασθενείς κατά τη φυσική εξέταση παρουσιάζονται με φυσιολογικά εξωτερικά γεννητικά όργανα, φυσιολογικό μαστό και ηβική τριχοφυΐα. Εντούτοις, κατά την ορθοκολπική εξέταση επιβεβαιώνεται η παρουσία ωοθηκών, αλλά η απουσία κόλπου και μήτρας, με το υπερηχογράφημα να αποτελεί χρήσιμο διαγνωστικό εργαλείο για την επιβεβαίωση ή εξαίρεση της κλινικής διάγνωσης (Εικόνα 5A). Η μαγνητική τομογραφία (Magnetic Resonance Imaging, MRI) αποτελείτο πιο ακριβές διαγνωστικό εργαλείο, καθώς αξιολογεί το μήκος της ατρησίας, την παρουσία τραχήλου της μήτρας ή υποτυπώδους μήτρας και των ωοθηκών και τις σχετιζόμενες ουρολογικές ανωμαλίες (Εικόνα 5B). Σε περιπτώσεις όπου η μαγνητική τομογραφία ή το υπερηχογράφημα δεν μπορούν να δώσουν επαρκή διαγνωστικά στοιχεία, τότε χρησιμοποιείται η λαπαροσκόπηση, κατά την οποία μελετάται η μορφολογία, η θέση και ο όγκος των ωοθηκών (φυσιολογικά ευρήματα, απουσία ωοθηκών, ωθήκες σε έκτοπη θέση)(Εικόνα 5C).

Η διαφορική διάγνωση της υποπλασίας / αγενεσίας της μήτρας (ατρησία κόλπου) περιλαμβάνει την παρουσία εγκάρσιου κολπικού διαφράγματος, όπου κατά την απεικόνιση παρατηρείται ένας καλώς αναπτυγμένος κόλπος, αλλά ταυτόχρονα η παρουσία ενός διαφράγματος, ο οποίος χωρίζει τον κόλπο σε δύο μέρη (πάνω και κάτω μέρος). Σε περιπτώσεις γυναικών με εγκάρσιο κολπικό διάφραγμα, οι ωθήκες, ο τράχηλος της μήτρας, οι σάλπιγγες και η μήτρα είναι παρόντα και φυσιολογικά [17,18].



Εικόνα 5: Ατελής αμφοτερόπλευρη αγενεσία (A) Υπερηχογράφημα, (B) Μαγνητική τομογραφία, (C) Λαπαροσκόπηση [18]

Η θεραπεία της πλειοψηφίας των γυναικών με υποπλασία / αγενεσία της μήτρας (ατρησία κόλπου) συνίσταται στη δημιουργία ενός λειτουργικού κόλπου, μέσω χειρουργικών ή συντηρητικών παρεμβάσεων. Ειδικότερα, οι συντηρητικές παρεμβάσεις στοχεύουν στην διάνοιξη του κόλπου, μέσω επαναλαμβανόμενης συνουσίας ή τη χρήση διαστολέων. Η χρήση τεχνικών κολπικής διαστολής (διαστολείς) παρουσιάζει ποσοστό επιτυχίας της τάξης του 90% (Croak [2003], Roberts [2001]) [19], ενώ οι χειρουργική επέμβαση θεωρείται πιο άμεση στρατηγική για τη δημιουργία νεοκόλπου (McIndoe κολποπλαστική) [20].

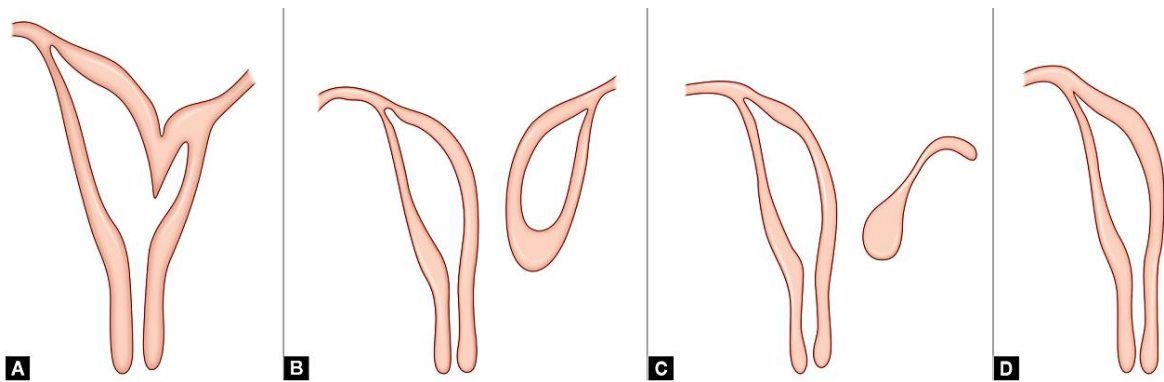
2.3.2 Μονόκερως μήτρα

2.3.2.1 Τύποι

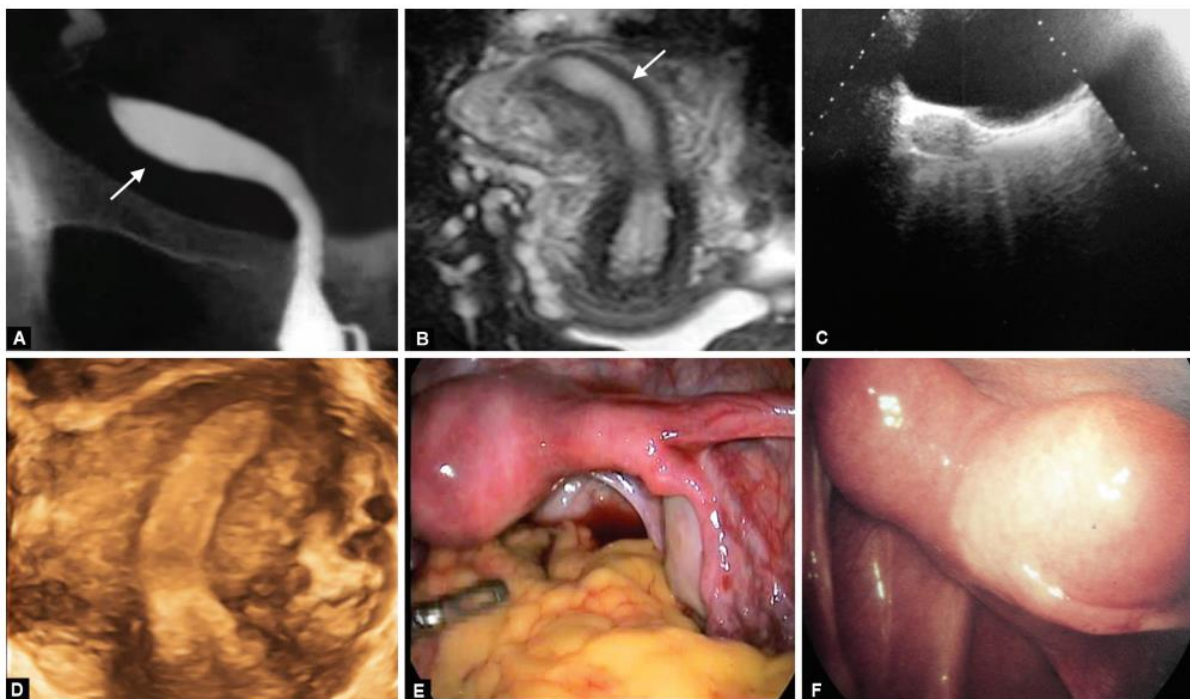
Η διακοπή ή ατελής ανάπτυξη ενός από τους πόρους του Müller έχουν ως αποτέλεσμα μια μονόκερω μήτρα, η οποία βάσει υστεροσαλπιγγογραφίας (Hysterosalpingography, HSG) παρουσιάζει επίπτωση της τάξης του 14%. Οι γυναίκες με μονόκερω μήτρα επιδεικνύουν υψηλό κίνδυνο πρόωρου τοκετού (40%), αυξημένη συχνότητα αποβολών – ιδιαίτερα κατά τα πρώτα δύο τρίμηνα της κύησης, αυξημένη συχνότητα εμφάνισης δυσμηνόρροιας, δυσμενή ποσοστά εμβρυϊκής επιβίωσης και τέλος αυξημένη συχνότητα υπογονιμότητας. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ζώντες γεννήσεις σε γυναίκες με μονόκερω μήτρας ανέρχονται μόνο στο 29%. Πρόσθετα, οι πιο συχνές μαιευτικές επιπλοκές περιλαμβάνουν ισχιακή προβολή εμβρύου, περιορισμός εμβρυϊκής ανάπτυξης και καισαρική τομή [24].

Σε περιπτώσεις μονόκερως μήτρας, ο βαθμός απλασίας / υποπλασίας του κέρατος είναι ποικίλος. Ως εκ τούτου, υπάρχουν περιπτώσεις μονόκερως μήτρας με και χωρίς υποτυπώδες κέρα. Η μονόκερως μήτρα μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε δύο ομάδες [8]:

- Πλήρης μονόπλευρη αγενεσία (τύπος II – d), που χαρακτηρίζεται από έλλειψη ενός κέρατος της μήτρας (ή παρουσία υποτυπώδους κέρατος) (Εικόνα 6D). Το δισδιάστατο υπερηχογράφημα δείχνει παρεκκλίνουσα μήτρα
- Ατελής μονόπλευρη αγενεσία (τύπος II και υποτύποι IIa, IIb και IIc)(Εικόνα 6A – C και Εικόνα 7) που χαρακτηρίζεται από υποτυπώδες κέρα με μεταβλητή ανάπτυξης. Δεδομένα από τη βιβλιογραφία δείχνουν ότι περίπου το 65% των περιπτώσεων μονόκερως μήτρας σχετίζονται με υποτυπώδες κέρα, με την ενδομητρική κοιλότητα να είναι απύσχα στο 34% των περιπτώσεων [22]



Εικόνα 6: Τύπου II (μονόκερως μήτρα). (A) Τύπος IIa, (B) Τύπος IIb, (C) Τύπος IIc, (D) Τύπος IId [8]



Εικόνα 7: Απεικόνιση μονόκερως μήτρας. (Α) Τύπου IIa (Εικόνες από HSG), (Β) Τύπος IIa (Εικόνες MRI), (C) Τύπος IIa (Εικόνες δισδιάστατου υπερηχογραφήματος), (D) Τύπος IIa (Εικόνες τρισδιάστατου υπερηχογραφήματος), (E) Τύπος IIc, (F) Τύπος IIb (Εικόνες λαπαροσκόπησης) [8]

2.3.2.2 Διάγνωση και διαχείριση

Κατά τη φυσική εξέταση, η μήτρα παρουσιάζει εμφανή απόκλιση στην αριστερή ή δεξιά πλευρά, αντανακλώντας την αναπτυξιακή αποτυχία ενός από τους δύο πόρους του Müller. Η μονόκερως μήτρα μπορεί να διαγνωστεί με υπερηχογράφημα, μαγνητική τομογραφία ή HSG, με την τελευταία να επιδεικνύει μια αποκλίνουσα κοιλότητα σε σχήμα «μπανάνας» με μία μόνο σάλπιγγα [8].

2.3.3 Αποτυχία σύντηξης των πόρων του Mullerian (δίδελφους μήτρα)

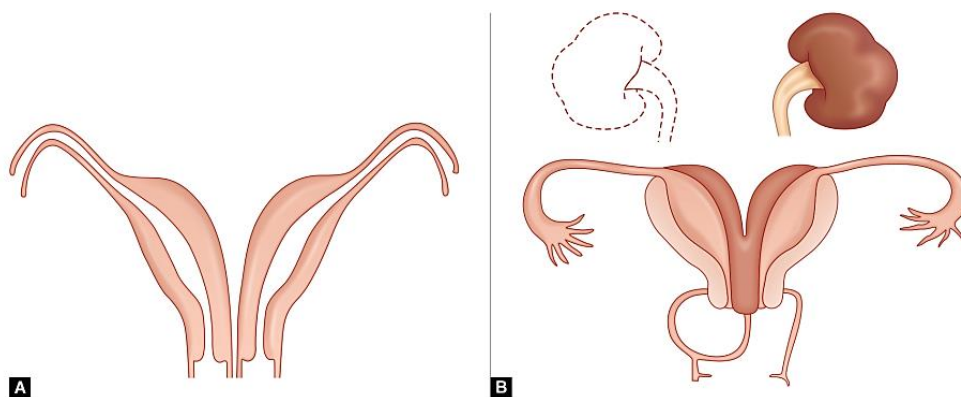
2.3.3.1 Τύποι

Αυτές οι ανωμαλίες σχετίζονται με ελαττωματική σύντηξη των πόρων του Müller. Η αποτυχημένη πλήρης σύντηξη αντιπροσωπεύει τη δίδελφου μήτρα (Εικόνα 8), ενώ η ατελής σύντηξη αντιπροσωπεύει τη δίκερω μήτρα (Εικόνα 9) [23]. Η δίδελφους μήτρα ή τύπου – III χαρακτηρίζεται από την παρουσία δύο μη – επικοινωνούντων ενδομήτριων κοιλοτήτων, όπου η κάθε μία διαθέτει μία σάλπιγγα και έναν τράχηλο της μήτρας (Εικόνα 8Α), και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων υπάρχει ένα διαμήκες κολπικό διάφραγμα μεταξύ των δύο τραχήλων της μήτρας. Περιστασιακά, ο ημί – κόλπος αποφράσσεται από ένα κολπικό

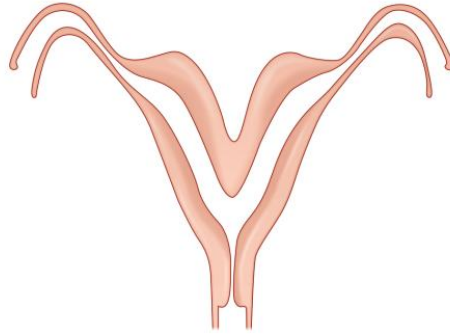
διάφραγμα. Σε αυτή την κατάσταση, η ασυμμετρία του κόλπου μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη σύγκλειση με επακόλουθη κρυπτομηνόρροια και αιματόμητρα, αλλά με φαινομενικά φυσιολογική έμμηνο ρύση [24,25]. Αυτή η ανωμαλία συσχετίζεται συχνά με ομόπλευρη νεφρική αγενεσία (Εικόνα 8B) [26].

2.3.3.2 Διάγνωση και διαχείριση

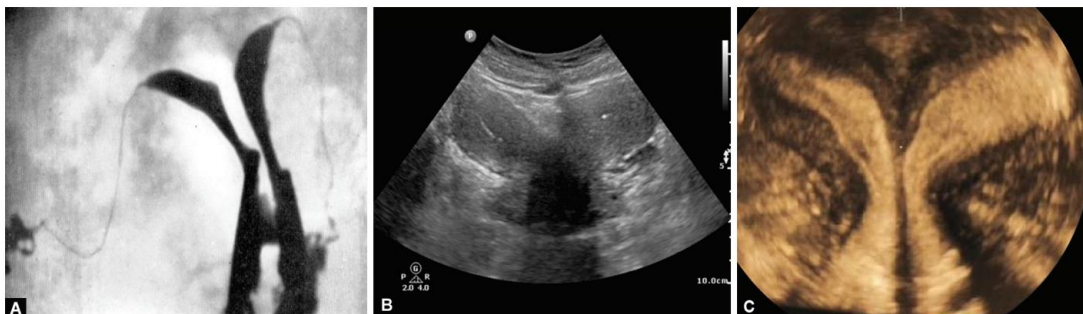
Υποψία δίδελφους μήτρας υπάρχει παρουσία διαμήκους κολπικού διαφράγματος ή δύο διακριτών τραχήλων της μήτρας. Αυτή η ανωμαλία μπορεί να διαγνωστεί με HSG (Εικόνα 10A) [15,27] και δισδιάστατο υπερηχογράφημα (Εικόνα 10B), το οποίο ωστόσο δεν μπορεί να διαφοροποιήσει μία δίκερω από μια δίδελφου μήτρα. Το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα (Εικόνα 10C) και η μαγνητική τομογραφία μπορεί να παρέχει καλύτερες εικόνες για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ δίδελφους, δίκερως και διαφραγματοφόρος μήτρας (Εικόνα 11A και B). Η λαπαροσκόπηση είναι επίσης ιδανικό διαγνωστικό εργαλείο ειδικά όταν άλλες τεχνικές διάγνωση αποτύχουν (Εικόνα 11C) [8].



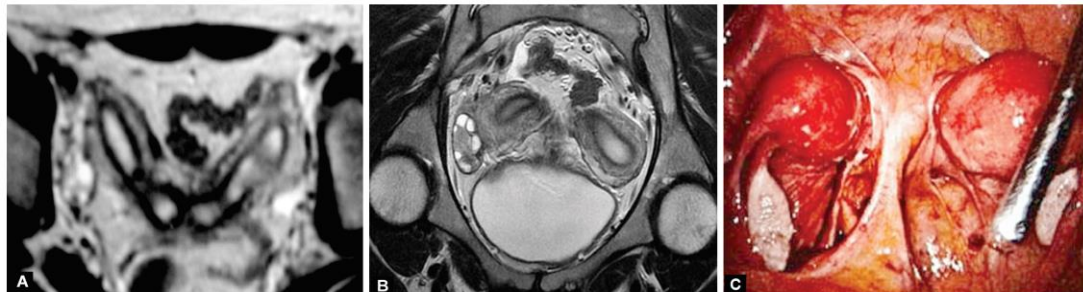
Εικόνα 8: (A) Δίδελφους μήτρα (Τύπος III). (B) Δίδελφους μήτρα με αποφραγμένο ημί – κόλπο και μονόπλευρη νεφρική αγενεσία [8]



Εικόνα 9: Δίκερως μήτρα [8]



Εικόνα 10: Δίδελφους μήτρα (A) HSG, (B) Δισδιάστατο υπερηχογράφημα, (C) Τρισδιάστατο υπερηχογράφημα [8]



Εικόνα 11: Δίδελφους μήτρα (A και B) MRI και (C) Λαπαροσκόπηση [8]

2.3.4 Δίκερως μήτρα

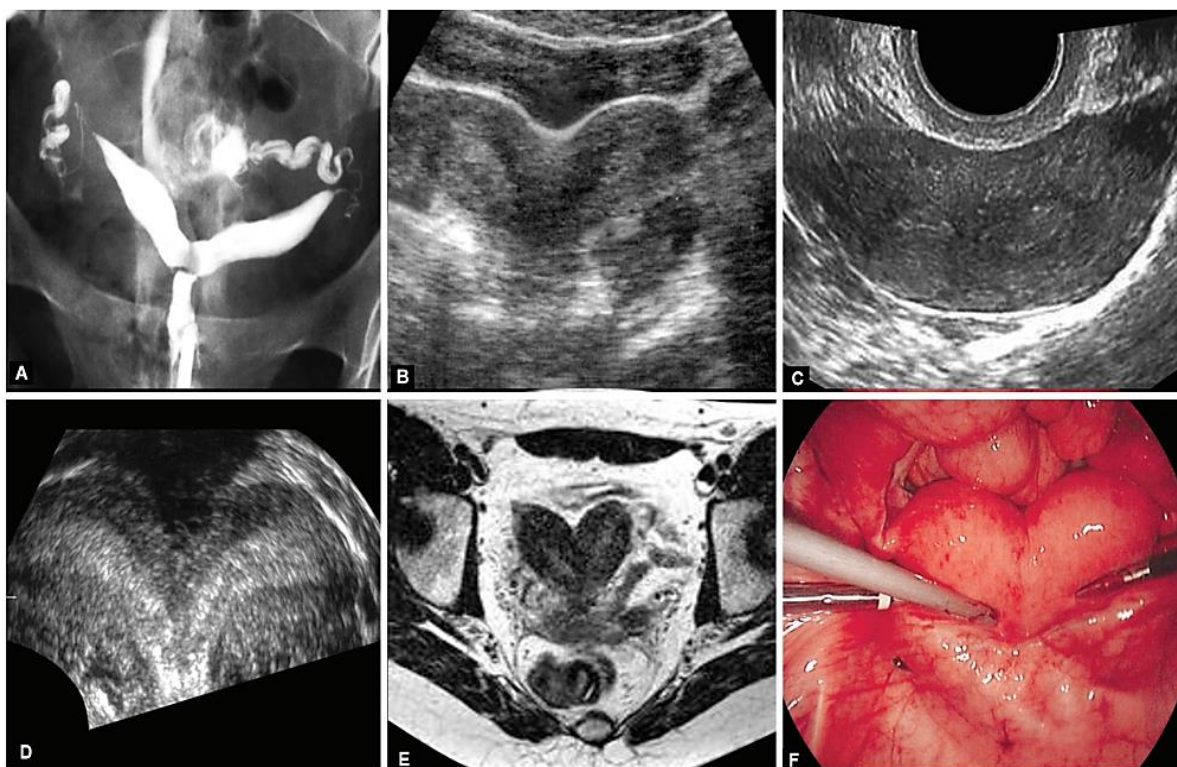
2.3.4.1 Τύποι

Η δίκερως μονοτραχηλική μήτρα (τύπου IVa ή IVb), αποτελείται από έναν τράχηλο και δύο αποκλίνοντα κέρατα, δύο διακριτές αλλά επικοινωνούσες ενδομητρικές κοιλότητες και ένα μυομήτριο που περιβάλλει κάθε κοιλότητα (Εικόνα 9). Η διάκριση μεταξύ μιας διαφραγματοφόρος και μιας δίκερως μήτρας πραγματοποιείται με τρισδιάστατο υπερηχογράφημα (Εικόνα 11C) ή μαγνητική τομογραφία, όπου μπορεί να καταστεί δυνατή η διάκριση μεταξύ μιας μήτρας σε σχήμα καρδιάς και μιας μήτρας με φυσιολογικό σχήμα. Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι γυναίκες με δίκερω μήτρα παρουσιάζουν επιτυχία στη

γέννηση ενός ζώντος βρέφους της τάξης του 60% [28]. Το έμβρυο προσκολλάται και συνεχίζει να αναπτύσσεται επειδή υπάρχει επαρκής ροή αίματος, αλλά συχνά οδηγεί σε πρόωρο τοκετό, περίπου μεταξύ της 22^{ης} και 32^{ης} εβδομάδας, διότι το έμβρυο αναπτύσσεται μόνο στη «μισή μήτρα» [8].

2.3.4.2 Διάγνωση και θεραπεία

Για την αξιολόγηση πιθανής δίκερως μήτρας η αρχική διάγνωση πραγματοποιείται με HSG (Εικόνα 12Α). Συχνά, τα κέρατα της μήτρας παρουσιάζουν έντονη απόκλιση αλλά είναι δυνατές διάφορες μορφολογικές μορφές. Επομένως, αυτή η τεχνική μπορεί να μην είναι σε θέση να διαφοροποιήσει μία δίκερως από μια διαφραγματοφόρο μήτρα και απαιτούνται πρόσθετες εξετάσεις (υπερηχογράφημα, MRI) για να καταστεί σωστή η διάγνωση. Το κύριο υπερηχογραφικό χαρακτηριστικό των διπλασιασμών της μήτρας είναι μια εγκόλπωση του πυθμένα της μήτρας που απεικονίζεται καλά με τρισδιάστατη υπερηχογραφία και μαγνητική τομογραφία. Η απόσταση μεταξύ των κεράτων και της ουροδόχου κύστης μπορεί να αναγνωριστεί ως «σημείο V». Εντούτοις, η διαφορική διάγνωση, με μία διαφραγματοφόρο μήτρα, μπορεί να είναι δύσκολη όταν η απόσταση ανάμεσα στα κέρατα είναι μικρή. Σε σαρώσεις έγχρωμου Doppler, εγκόλπωση μεγαλύτερη από 1cm βάθους και ευδιάκριτη αγγείωση μαρτυρούν δίκερω μήτρα. Το δισδιάστατο υπερηχογράφημα είναι χρήσιμο για τη διαφοροποίηση της δίκερως από μια διαφραγματοφόρο μήτρα αλλά όχι μεταξύ δίκερως και δίδελφους μήτρας (Εικόνα 12Β και C). Το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα και η μαγνητική τομογραφία είναι πιο χρήσιμα εργαλεία λόγω της ικανότητάς τους να καταδεικνύουν τα περιγράμματα του ενδομητρίου και του μυομητρίου (Εικόνα 12D και E). Επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται λαπαροσκόπηση για την οριστική διάγνωση (Εικόνα 12F) [29].



Εικόνα 12: Δίκερος μήτρα (A) HSG, (B) Δισδιάστατο υπερηχογράφημα, (C) Τρισδιάστατο υπερηχογράφημα, (D) MRI, (E – F) Λαπαροσκόπηση [8]

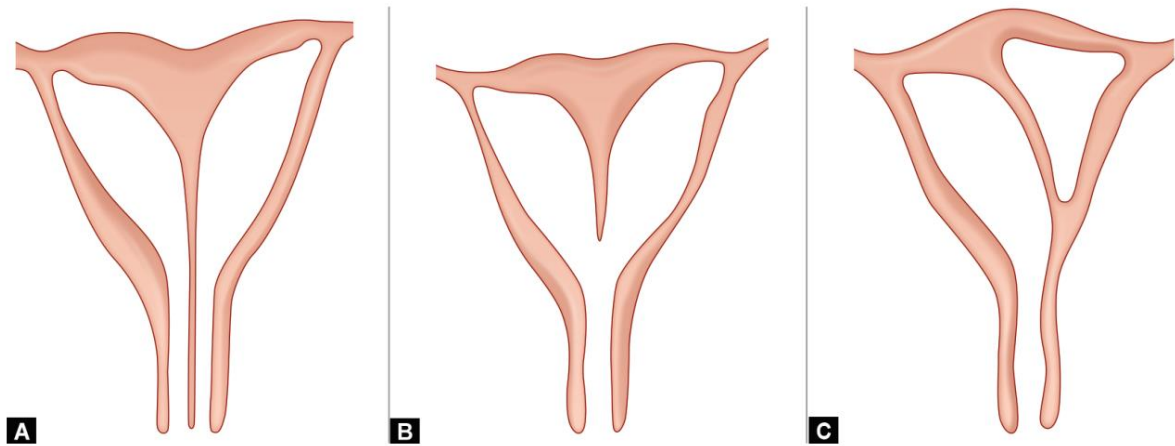
2.3.5 Διαφραγματοφόρος μήτρα

2.3.5.1 Τύποι

Τα διαφράγματα της μήτρας ανήκουν στις πιο συχνές δυσπλασίες της μήτρας. Είναι δευτερεύοντα σε σχέση με το ελάττωμα ολικής ή μερικής απορρόφησης των έσω τμημάτων των πόρων του Müller, δημιουργώντας ένα μόνιμο διάφραγμα εντός της κοιλότητας της μήτρας. Ας σημειωθεί ότι στη διαφραγματοφόρο μήτρα τα εξωτερικά περιγράμματα της μήτρας παρουσιάζονται φυσιολογικά (Εικόνα 13). Το διάφραγμα μπορεί να αναπτυχθεί τμηματικά, με αποτέλεσμα τη μερική επικοινωνία της διαιρεμένης μήτρας. Σε γυναίκες με διαφραγματοφόρο μήτρα, η παρούσα δυσπλασία έχει συσχετιστεί με σημαντική αύξηση των αυτόματων αποβολών [30], ιδιαίτερα πρώτου – τριμήνου αποβολών (8^{ης} – 12^{ης} εβδομάδας κύησης), με το ποσοστό να αγγίζει το 42% [31].

Η ιστολογική δομή των διαφραγμάτων κυμαίνεται από ινώδη έως ινομυϊκή. Η αιτιολογία της αποβολής, ιδιαίτερα της πρώτου – τριμήνου αποβολής, αποδίδεται κυρίως στην κακή αιμάτωση του συνδετικού ιστού και της επακόλουθης μη – επαρκούς παροχής αίματος και θρεπτικών συστατικών στο έμβρυο, στις ανωμαλίες του ενδομήτριου και του

τραχήλου της μήτρας και στην παραμόρφωση της κοιλότητας της μήτρας, καταστάσεις που συνοδεύουν τη διαφραγματοφόρο μήτρα [8].



Εικόνα 13: Διαφραγματοφόρος μήτρα (A) Τύπος Va, (B) Τύπος Vb, (C) Ασύμμετρη διαφραγματοφόρος μήτρα [8]

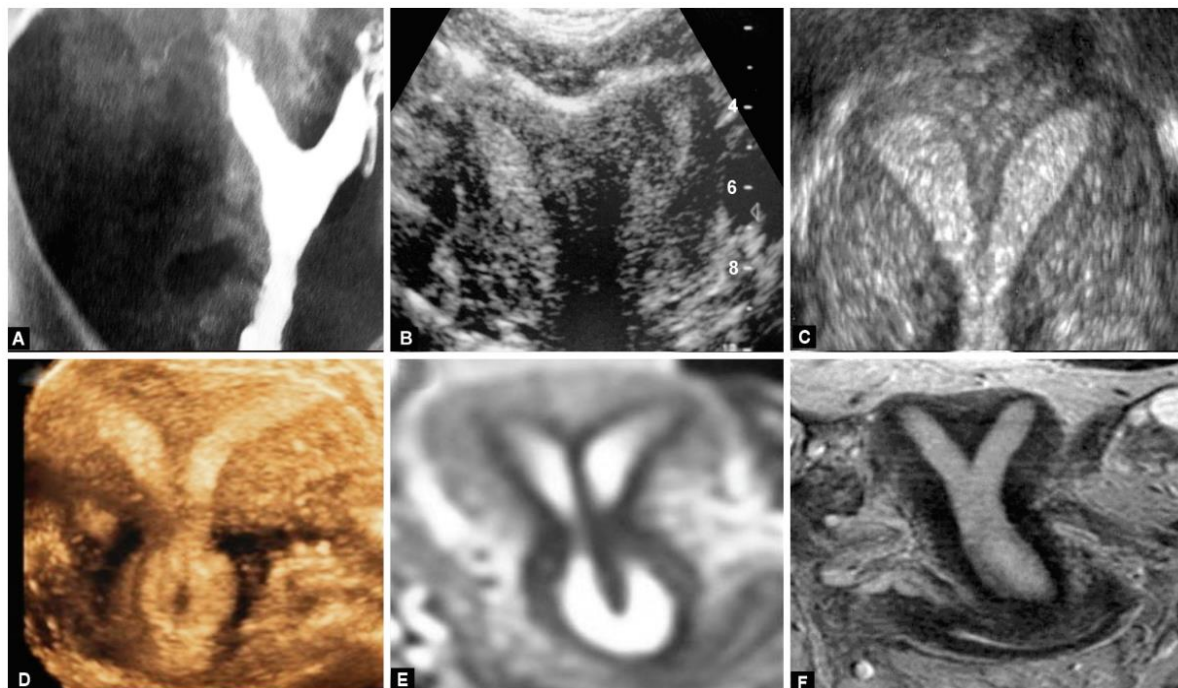
Οι τύποι της διαφραγματοφόρος μήτρας περιλαμβάνουν [8]:

- Πλήρης διαφραγματοφόρος μήτρα (Τύπος Va): όπου το διάφραγμα εκτείνεται από τον πυθμένα της μήτρας προς το εξωτερικό στόμιο του τραχήλου της μήτρας
- Μερική διαφραγματοφόρος μήτρα (Τύπος Vb): όπου το διάφραγμα εντοπίζεται πάνω από τον τράχηλο της μήτρας
- Ασύμμετρη διαφραγματοφόρος μήτρα: όπου το διάφραγμα, το οποίο εκτείνεται από τον πυθμένα στον ισθμό της μήτρας, χωρίζει το σώμα της μήτρας σε δύο ασύμμετρες κοιλότητες. Σε αυτή την περίπτωση η μία κοιλότητα επικοινωνεί με τον τράχηλο της μήτρας, ενώ η άλλη είναι τυφλή με επακόλουθο κίνδυνο ενδομητρίωσης, αιματόμητρας, ή έκτοπης κύησης (Εικόνα 13C)

2.3.5.2 Διάγνωση

Η διάγνωση της διαφραγματοφόρος μήτρας πραγματοποιείται με υπερηχογράφημα, μαγνητική τομογραφία ή HSG. Οι εικόνες μιας διαφραγματοφόρος μήτρας στη HSG είναι πολύ παρόμοιες με αυτές της δίκερως μήτρας (Εικόνα 15A έως D), αλλά στις περισσότερες των περιπτώσεων διαφραγματοφόρος μήτρας η γωνία διαχωρισμού μεταξύ των ενδομητρικών κοιλοτήτων είναι μικρότερη, σε σύγκριση με μία δίκερως μήτρα (λιγότερο από 75°). Με το υπερηχογράφημα καθίσταται δυνατή η οπτικοποίηση των δύο διακριτών ενδομητρικών κοιλοτήτων από το υποηχοϊκό μυομήτριο, ενώ το πάχος και το βάθος του

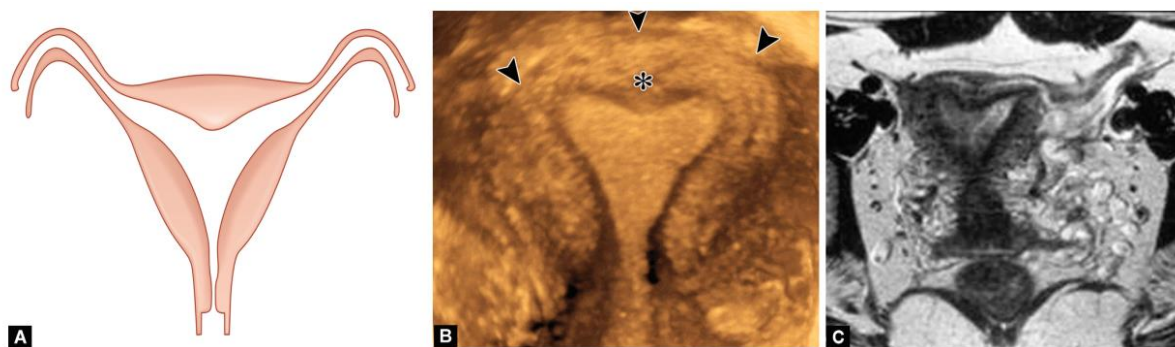
διαφράγματος μπορεί να αξιολογηθεί με την ενσωμάτωση διαμηκών και εγκάρσιων σαρώσεων. Το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα και η MRI επιτρέπουν την ακριβή απεικόνιση του μεγέθους και της έκτασης του διαφράγματος (Εικόνα 15E και F) [29].



Εικόνα 14: Διαφραγματοφόρος μήτρα (A) HSG, (B) Δισδιάστατο υπερηχογράφημα – Μερικό διάφραγμα, (C) Τρισδιάστατο υπερηχογράφημα – Μερικό διάφραγμα, (D) Τρισδιάστατο υπερηχογράφημα – Πλήρες διάφραγμα, (E) MRI – πλήρες διάφραγμα, (F) MRI – Μερικό διάφραγμα [8]

2.3.6 Τοξοειδής μήτρα

Η τοξοειδής μήτρα είναι μια ήπια παραλλαγή μεταξύ μιας φυσιολογικά αναπτυγμένης και μίας διαφραγματοφόρος μήτρας, η οποία παρουσιάζει μία ενδομήτρια εσοχή στον πυθμένα της μήτρας (<1cm) (Εικόνα 17). Η τοξοειδής μήτρα αντιπροσωπεύει μία ατελής διαδικασία απορρόφησης, κατά την οποία δεν πραγματοποιείται πλήρης εξάλειψη του διαφράγματος μεταξύ των δύο πόρων του Müller, με αποτέλεσμα την αποτυχία δημιουργίας μίας ενιαίας κοιλότητας. Χρήσιμες τεχνικές για τη διερεύνηση της δομής του πυθμένα της μήτρας είναι το διακολπικό υπερηχογράφημα, το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα, ηHSG και η MRI. Η κύρια διαφορική διάγνωση της τοξοειδούς μήτρας είναι η διαφραγματοφόρος μήτρα [32].



Εικόνα 15: Τοξοειδής μήτρα (Α) Σχηματική αναπαράσταση, (Β) Υπερηχογράφημα, (C) MRI [36]

2.4 Αιτιολογικοί παράγοντες

Η αιτιολογία των CUAs είναι ελάχιστα κατανοητή και υπάρχουν πολλές θεωρίες που αφορούν γενετικούς, περιβαλλοντικούς και φαρμακολογικούς παράγοντες. Ειδικότερα, ο ρόλος των γενετικών παραγόντων παραμένει ασαφής, καθώς μόνο το 7.7% των ασθενών παρουσιάζουν ανώμαλο καρυότυπο. Έχουν εντοπιστεί αρκετά γονίδια που εμπλέκονται στην ανάπτυξη των πόρων Wolf και Müller (όπως για παράδειγμα, Pax2, Pax8, Lim1 και Emx2), αν και τα περισσότερα δεδομένα έχουν προκύψει από μοντέλα ποντικών [33,34]. Στις ανωμαλίες των πόρων του Müller έχουν περιγραφεί διάφορα γενετικά πρότυπα κληρονομικότητας. Για παράδειγμα, έχειδειχθεί ότι γυναίκες με πρώτου – βαθμού συγγενείς με CUAs ενέχουν 12 υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μιας ανωμαλίας, υποδεικνύοντας μία ισχυρή οικογενειακή τάση [35]. Ο Ergun και οι συνεργάτες του έχουν αναφερθεί σε μια σπάνια οικογενειακή συσσώρευση διαφραγματοφόρων μητρών μεταξύ τριών αδελφών [36], ενώ ο Mikkila και οι συνεργάτες του περιέγραψαν τη συνδεδεμένη με X αλληλουχία πλευρικότητας σε μια οικογένεια όπου οι γυναίκες – φορείς παρουσιάζονταν με διαφραγματοφόρο μήτρα [37]. Ωστόσο, η σποραδική φύση της πλειονότητας αυτών των ανωμαλιών υποδηλώνει έναν πολυπαραγοντικό / πολυγονιδιακό μηχανισμό [38]. Κατά τα αρχικά στάδια της κύησης, η έκθεση σε εξωμήτριους και ενδομήτριους περιβαλλοντικούς παράγοντες, όπως η ιονίζουσα ακτινοβολία (για παράδειγμα ακτινογραφίες και ακτίνες γ), ενδομήτριες λοιμώξεις (για παράδειγμα, ερυθρά) ή φάρμακα με τερατογόνο δράση (για παράδειγμα, θαλιδομίδη και διαιθυλοστυλβεστρόλη), έχει βρεθεί να εμπλέκονται στην πρόκληση ελαττωμάτων της εμβρυϊκής γεννητικής οδού [2].

2.5 Πιθανές συνέπειες

Σε μη –έγκυες ασθενείς, οι CUAs που αποφράσσουν ή παρεμποδίζουν μερικώς τη ροή της εμμήνου ρύσεως μπορεί να οδηγήσουν σε [11]:

- Αιματόμητρα (κοιλότητα της μήτρας γεμάτη με αίμα)
- Αιματόκολπο (κόλπος γεμάτος με αίμα)
- Ενδομητρίωση
- Πυελικό άλγος, κυκλικός ή μη
- Λοίμωξη των γεννητικών οργάνων

Οι CUAs τυπικά δεν εμποδίζουν την σύλληψη και την εμφύτευση, είτε αυθόρμητα είτε μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση [7,39]. Σε έγκυες ασθενείς, οι CUAs έχουν συσχετιστεί με[6,7,40,41]:

- Αυτόματη αποβολή
- Επαναλαμβανόμενες αποβολές
- Πρόωρος τοκετός
- Προγεννητική ρήξη μεμβρανών
- Περιορισμός ενδομήτριας ανάπτυξης
- Αιμορραγία κατά τη διάρκεια ή μετά τον τοκετό
- Ανωμαλίες προσκόλλησης πλακούντα
- Ανεπάρκεια του τραχήλου της μήτρας
- Κακή προβολή του εμβρύου
- Υπέρταση που σχετίζεται με την εγκυμοσύνη
- Τοκετός με καισαρική τομή
- Ρήξη υποτυπώδους κέρατος

Έχουν προταθεί διάφορες υποθέσεις για να εξηγήσουν αυτές τις συσχετίσεις. Για παράδειγμα, η κακή προβολή και, με τη σειρά της, ο τοκετός με καισαρική τομή μπορεί να σχετίζεται με τη μικρή κοιλότητα της μήτρας λόγω ανώμαλης μήτρας, η οποία μπορεί να αναστείλει την κίνηση του εμβρύου προς την κεφαλική προβολή. Τα κοιλικά διαφράγματα μπορεί επίσης να είναι ένας λόγος για τοκετό με καισαρική τομή. Ο περιορισμός της

ανάπτυξης μπορεί να σχετίζεται με μη – φυσιολογική αγγείωση της μήτρας. Η αιμορραγία μετά τον τοκετό μπορεί να προκληθεί από μερική παγίδευση του πλακούντα σε ένα κέρας ή σε μια ανωμαλία προσκόλλησης του πλακούντα. Η σχετιζόμενη με την κύηση υπέρταση έχει αποδοθεί σε συνυπάρχουσες συγγενείς νεφρικές ανωμαλίες [42]. Η αποβολή μπορεί να σχετίζεται με την εμφύτευση σε μια δυσμενή θέση, όπως ένα διάφραγμα [43].

Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 3^ο: Σχέση συγγενών ανωμαλιών της μήτρας με την περιγεννητική έκβαση

3.1 Αιτιολογία

Οι τρεις κύριες αιτιολογίες που παρουσιάζονται και εξηγούν τα δυσμενή αναπαραγωγικά και μαιευτικά αποτελέσματα σε γυναίκες με ανωμαλίες της μήτρας είναι [8]:

3.1.1 Μειωμένη μυϊκή μάζα

Το μυομήτριο σε περιπτώσεις CUAs είναι λεπτότερο από το φυσιολογικό, με το πάχος του να μειώνεται καθώς προχωρά η κύηση (έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ρήξεων μήτρας κατά τη διάρκεια του τοκετού σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη χειρουργική επέμβαση της μήτρας) [44,45]. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν η μειωμένη μυϊκή μάζα διαδραματίζει ρόλο στη δεύτερου – τριμήνου αποβολή, στην αποκόλληση του πλακούντα και στα αυξημένα ποσοστά καισαρικής τομής. Επιπλέον, η υψηλή άλφα – εμβρυοπρωτεΐνη ορού της μητέρας, απουσία δομικών ανωμαλιών του εμβρύου ή πολύδυμη κύηση, έχει βρεθεί να σχετίζεται με λεπτά τοιχώματα της μήτρας, με ορισμένους ερευνητές να προτείνουν την προσεκτική επιθεώρηση του περιγράμματος και του πάχους του τοιχώματος της μήτρας [46,47].

3.1.2 Μη – φυσιολογική ροή αίματος στη μήτρα

Η μη – φυσιολογική ροή αίματος στη μήτρα προκαλούμενη από απουσία ή μη – φυσιολογικά αγγεία της μήτρας ή των ωοθηκών, θα μπορούσε ενδεχομένως να εξηγήσει την IUGR και τα αυξημένα ποσοστά αυτόματων αποβολών. Σε μια μελέτη, στην οποία η αγγειακή διαμόρφωση της μήτρας χαρτογραφήθηκε ακτινογραφικά, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των ανώμαλων των αρτηριών της μήτρας και του αυξημένου ποσοστού αποβολής και IUGR, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική αγγείωση της μήτρας. Είναι επομένως πιθανό, η απουσία αρτηριών της μήτρας να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις πολυπλοκότητες που παρατηρούνται στις ανωμαλίες των πόρων του Müller που περιλαμβάνουν ημί – μήτρα [8].

3.1.3 Ανεπάρκεια τραχήλου της μήτρας

Πολλές δυσπλασίες του τραχήλου της μήτρας συσχετίζονται με δυσμενή αναπαραγωγικά αποτελέσματα, με ορισμένες μελέτες να υποθέτουν μία ανωμαλία στην αναλογία των μυϊκών ινών προς τον συνδετικό ιστό στον τράχηλο της μήτρας. Πρόσθετα, πολλοί ερευνητές έχουν αναφέρει επιτυχή αποτελέσματα με την τοποθέτηση κολλικού πεσσού σιλικόνης Cerclage [48,49].

3.2 Περιγεννητικά αποτελέσματα βάσει τύπου CUA

3.2.1 Υποπλασία / αγενεσία μήτρας

Όπως προαναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, η πλειοψηφία των γυναικών με υποπλασία / αγενεσία της μήτρας παρουσιάζονται με τουλάχιστον μία φυσιολογική ωοθήκη. Ως εκ τούτου, καθίσταται εφικτή η πρόκληση ωορρηξίας, η ανάκτηση και η μεταφορά ωαρίων σε έναν φορέα κύησης, προσφέροντας την ευκαιρία σε αυτές τις γυναίκες να αποκτήσουν γενετικά συγγενείς απογόνους. Επιπλέον, η μεταμόσχευση μήτρας έχει οδηγήσει σε ζώντες γεννήσεις. Εντούτοις, λόγω της πειραματικής φύσης και των περιορισμένων στοιχείων, η εν λόγω μέθοδος δεν είναι ευρέως διαθέσιμη [48,49].

3.2.2 Μονόκερως μήτρα

Η μονόκερως μήτρα επιδεικνύει σημαντικά αναπαραγωγικά, μαιευτικά και περιγεννητικά εμπόδια, μεταξύ των οποίων συγκαταλέγονται η δυσμηνόρροια, η κακή προβολή του εμβρύου (κυρίως ισχιακή προβολή), ο πρόωρος τοκετός (~ 40%), η υπογονιμότητα, ο περιορισμός ενδομήτριας ανάπτυξης και η αποβολή – ιδιαίτερα εντός των πρώτων δύο τριμήνων κύησης. Παράλληλα, μελέτες έχουν δείξει ότι το ποσοστό ζώντων γεννήσεων είναι μόλις 29% [8,21]. Μια ανασκόπηση 20 μελετών, που περιλάμβανε 290 ασθενείς με μονόκερω μήτρα και συνολικά 486 κύσεις, ανέφερε ποσοστό πρώτου τριμήνου αποβολές της τάξης του 24.3% και πρόωρου τοκετού της τάξης του 20.1% [40].

Δυστυχώς σε γυναίκες με μονόκερω μήτρα δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία για την αντιμετώπιση των αποβολών. Εντούτοις, σε ασθενείς με υποτυπώδες κέρασ και ενδομητρική κοιλότητα, λόγω του υψηλού κινδύνου νοσηρότητας της έγκυου γυναίκας, δευτερογενώς σε ρήξη του υποτυπώδους κέρατος και ενδοπεριτοναϊκής αιμορραγίας, υποδεικνύεται εκτομή του υποτυπώδους κέρατος [26,40]. Σε ασθενείς με υποτυπώδες κέρασ χωρίς ενδομητρική

κοιλότητα, η αφαίρεση δεν ενδείκνυται, καθώς δεν παρουσιάζεται καμία ανεπιθύμητη ενέργεια που να σχετίζεται με τα αναπαραγωγικά αποτελέσματα [8].

3.2.3 Αποτυχία σύντηξης των πόρων του Muller (δίδελφους μήτρα)

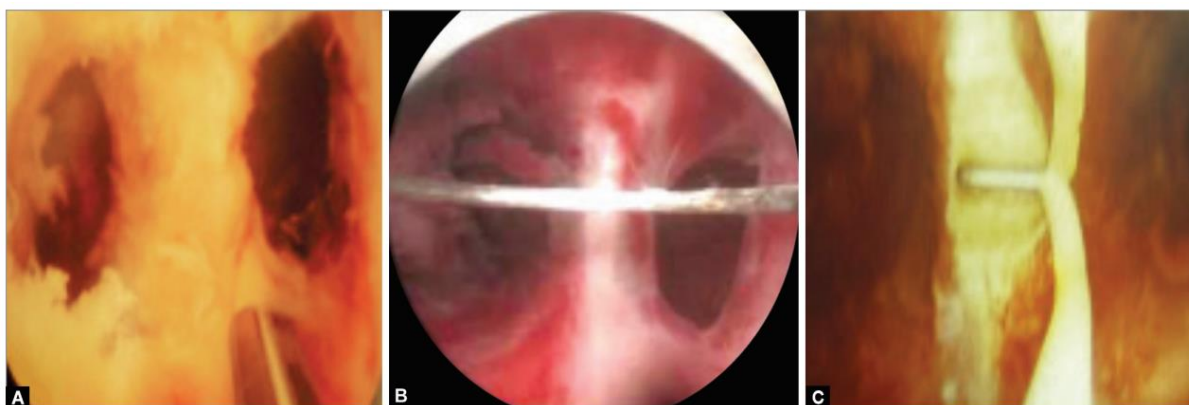
Η περιγεννητική πρόγνωση της δίδελφους μήτρας είναι καλύτερη σε σύγκριση με τη μονόκερω μήτρα, γεγονός που οφείλεται κυρίως στην καλύτερη αιμάτωση της μήτρας μέσω παράπλευρων συνδέσεων μεταξύ των δύο κεράτων. Αξίζει να σημειωθεί ότι, στην πλειονότητα των περιπτώσεων (76%), οι κύσεις εντοπίζονται στη δεξιά μήτρα. Μία μελέτη, η οποία περιλάμβανε 49 γυναίκες με δίδελφου μήτρα, ανέφερε ποσοστό υπογονιμότητας της τάξης του 13%. Πρόσθετα, ανασκόπηση 114 ασθενών με δίδελφου μήτρα και συνολικά 152 κύσεις εμφάνισαν ένα μέσο ποσοστό αποβολών της τάξης του 32.9%, πρόωρου τοκετού 28.9% και ζώντων γεννήσεων 56.6% [43]. Ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν επανένωση Strassman των δύο κέρατων, αλλά δεν πραγματοποιείται ως τακτική – ρουτίνας, εκτός από περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων αποβολών ή πρόωρου τοκετού απουσία άλλων αιτιολογιών [49]. Σε περιπτώσεις υπογονιμότητας, απόφραξης ή δυσπαρεύνιας θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εκτομής του κοιλιακού διαφράγματος [8].

3.2.4 Δίκερως μήτρα

Τα περιγεννητικά αποτελέσματα της δίκερως μήτρας είναι γενικά καλύτερα σε σύγκριση με τη μονόκερω μήτρα. Ποσοστό αποβολής (36%) και πρόωρου τοκετού (23%) έχουν αναφερθεί, αλλά είναι γνωστό ότι πολλοί ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και τα ποσοστά μπορεί να είναι υπο – εκτιμημένα [43]. Σε ασθενείς με επαναλαμβανόμενες αποβολές, στις οποίες έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια, η λαπαροσκοπική ή μετροπλαστική Strassman χρησιμεύει ως πιθανή θεραπευτική μέθοδος για τη βελτίωση των μαιευτικών αποτελεσμάτων (η μέθοδος αυτή ουσιαστικά στοχεύει στην ένωση των δύο μητρικών κέρατων μέσω αφαίρεσης ενός μικρού μυομητρικού τμήματος) [50]. Η τεχνική Strassman έχει σχεδιαστεί για την ενοποίηση ίσου – μεγέθους ενδομητρικών κοιλοτήτων, επιδεικνύοντας καλά μαιευτικά αποτελέσματα [51]. Δεδομένου του αυξημένου κινδύνου ρήξης της μήτρας κατά τη διάρκεια του τοκετού, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο εκτέλεσης καισαρικής τομής [8].

3.2.5 Διαφραγματοφόρος μήτρα

Μια διαφραγματοφόρος μήτρα μπορεί να διορθωθεί με χειρουργική επέμβαση, με αποτέλεσμα την ενοποίηση της κοιλότητας της μήτρας, επιτρέποντας μία τελειόμηνη κύηση. Πριν από τη χρήση των επεμβάσεων υστεροσκόπησης, η μετροπλαστική Strassman για τη διόρθωση της διαφραγματοφόρος μήτρας ήταν η τεχνική – εκλογής για την εκτομή του διαφράγματος και τη βελτίωση της επιβίωσης του εμβρύου. Μεταξύ των μειονεκτημάτων της εν λόγω επέμβασης συγκαταλέγεται ο σχηματισμός συμφύσεων στην πύελο, η υπογονιμότητα λόγω αυτών των συμφύσεων και η καισαρική τομή για την πρόληψη της ρήξης της μήτρας. Ως εκ τούτου, επί του παρόντος, η υστεροσκοπική εκτομή του διαφράγματος (Εικόνα 16) αντιπροσωπεύει μία ασφαλή και αποτελεσματική εναλλακτική για τη θεραπεία – διόρθωση της διαφραγματοφόρος μήτρας [8].



Εικόνα 16:Υστεροσκοπική θεραπεία της διαφραγματοφόρος μήτρας [8]

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει προφανή ποσοστά ανεπιθύμητων μαιευτικών αποτελεσμάτων που σχετίζονται με τη διαφραγματοφόρο μήτρα, με τα ποσοστά επιβίωσης του εμβρύου να κυμαίνονται από 6 έως 28% και το ποσοστό αυτόματων αποβολών $\geq 60\%$ [28,43]. Ασθενείς με διαφραγματοφόρο μήτρα και απουσία άλλων αιτιών υπογονιμότητας ενέχουν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα σύλληψης μετά από μητροπλαστική (38.6% έναντι 20.4%) και επίσης παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά ζώντων γεννήσεων (34.1% έναντι 18.9%). Ο Gordts, το 2012, ανέφερε ότι η υστεροσκοπική μετροπλαστική βελτιώνει σημαντικά την έκβαση της κύησης, μειώνοντας το ποσοστό αποβολών και αυξάνοντας το χρόνο κύησης [52]. Σε άλλη συστηματική ανασκόπηση της Cochrane, οι συγγραφείς συμπέραναν ότι η θεραπεία με υστεροσκοπική μετροπλαστική σε γυναίκες με RPL και διαφραγματοφόρο μήτρα υποδήλωνε θετική επίδραση στα περιγεννητικά αποτελέσματα [8].

3.2.6 Τοξοειδής μήτρα

Οι περισσότερες γυναίκες με τοξοειδή μήτρα δεν παρουσιάζουν δυσμενή αναπαραγωγικά αποτελέσματα, και ως εκ τούτου, δεν συνιστάται χειρουργική αποκατάσταση, εκτός από περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων αποβολών – απουσία άλλων αιτιολογιών [8]. Ωστόσο, πολλές μελέτες έχουν συσχετίσει την τοξοειδή μήτρα με δυσμενή μαιευτικά αποτελέσματα, αν και τέτοιοι ισχυρισμοί παραμένουν αμφιλεγόμενοι [53]. Ο Wöelfer εντόπισε υψηλό ποσοστό δεύτερου – τριμήνου αποβολών και πρόωρου τοκετού σε αυτή την ομάδα. Τα αναφερόμενα ποσοστά ζώντων γεννήσεων ποικίλλουν ευρέως, από 45% έως 82.7% [31].

3.2 Αναπαραγωγικά αποτελέσματα

3.2.1 Αποβολή

Οι ανατομικές ανωμαλίες της μήτρας, επίκτητες και συγγενείς, σχετίζονται με επαναλαμβανόμενες αποβολές (Recurrent Pregnancy Loss, RPL), κακή προβολή του εμβρύου, πρόωρο τοκετό και αυξημένο κίνδυνο εκτέλεσης καισαρικής τομής. Όσον αφορά την επαναλαμβανόμενη αποβολή, οι παράγοντες της μήτρας φαίνεται να ευθύνονται για το 10 έως 50% των περιπτώσεων, και ιδιαίτερα εκείνων κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης [55].

3.2.1.1 Αιτιολογία

Σχετιζόμενες CUAs που εμπλέκονται στην RPL περιλαμβάνουν διαφραγματοφόρο, δίκερω, δίδελφω και μονόκερω μήτρα. Μία συστηματική ανασκόπηση έδειξε ποσοστό εμφάνισης CUAs της τάξης του 12.6% σε ασθενείς με RPL σε σύγκριση με το 4.3% των γυναικών με φυσιολογική μήτρα (1.8 – 37.8%) [43]. Ας σημειωθεί ότι αυτή μεγάλη διακύμανση, μεταξύ των γυναικών με φυσιολογική μήτρα, πιθανώς οφείλεται στην εφαρμογή διαφορετικών διαγνωστικών κριτηρίων για τη διάγνωση της RPL [55].

Μία μεγάλη συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση εντόπισε 13 μελέτες που ανέφεραν δεδομένα για πρώτου – τριμήνου αποβολές σε συνολικά 81.024 κυήσεις (2.645 κυήσεις σε γυναίκες με CUA και 78.379 κυήσεις σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι όλες οι γυναίκες με CUAs ενείχαν μεγαλύτερο ποσοστό αποβολών (πρώτου – τριμήνου), σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα (OR 1.79, 95% CI 1.34 – 2.4). Περαιτέρω, κατά την ανάλυση υποομάδων βάσει του υποτύπου CUA, τα

αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά του κινδύνου αποβολής (κατά το πρώτο και δεύτερο τρίμηνο της κύησης) μεταξύ των περιπτώσεων γυναικών με τοξοειδή μήτρα και φυσιολογική μήτρα (OR 1.38, 95%CI 0.88 – 2.17). Επίσης η μετά – ανάλυση των ελαττωμάτων απορρόφησης του διαφράγματος αποκάλυψε ότι η υπό – διαφραγματοφόρος μήτρα (OR 4.36, 95%CI 2.64 – 7.21) και η διαφραγματοφόρος μήτρα (OR 2.55, 95%CI 1.33 – 4.91) είχαν αυξημένο κίνδυνο πρώτου – τριμήνου αποβολής, ενώ η μετά – ανάλυση των ελαττωμάτων συνένωσης έδειξε ότι η δίκερως μήτρα (OR 2.59, 95%CI 1.25 – 5.35) επιδείκνυε υψηλότερο κίνδυνο πρώτου – τριμήνου αποβολής, σε σύγκριση με την μονόκερω μήτρα (OR 1.45, 95%CI 0.85 – 2.48) και την δίδελφου μήτρα (OR 1.26, 95%CI 0.33 – 4.76) [1].

Πρόσθετα, η ίδια συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση, ανέφερε δεδομένα για δεύτερου – τριμήνου αποβολές σε 80.347 κυήσεις (2.592 κυήσεις σε γυναίκες με CUA και 77.755 κυήσεις σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα), και έδειξε ότι όλες οι γυναίκες με CUA είχαν υψηλότερο ποσοστό δεύτερου – τριμήνου αποβολών, σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα (OR 2.92, 95%CI 1.35 – 6.32). Η ανάλυση υποομάδας, σύμφωνα με τον υποτύπο CUA έδειξε ότι οι γυναίκες με τοξοειδή μήτρα (OR 2.1, 95%CI 1.03 – 3.93) είχαν υψηλότερο ποσοστό δεύτερου – τριμήνου αποβολής, σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα. Η συγκεντρωτική ανάλυση έδειξε ότι όλες οι γυναίκες με CUA είχαν υψηλότερο ποσοστό δεύτερου – τριμήνου αποβολής, σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα (OR 1.79, 95%CI 1.34 – 2.4). Επίσης η μετά – ανάλυση των ελαττωμάτων απορρόφησης του διαφράγματος αποκάλυψε ότι η δεύτερου – τριμήνου αποβολή ήταν σημαντικά αυξημένη στη διαφραγματοφόρο μήτρα (OR 4.33, 95%CI 2.52 – 7.43), αλλά όχι στην υπό – διαφραγματοφόρο μήτρα (OR 1.9, 95%CI 0.54 – 6.75), ενώ δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ γυναικών με μονόκερω μήτρα (OR 2.1, 95%CI 0.95 – 4.61) και δίδελφου μήτρα (OR 1.72, 95%CI 0.6 – 4.9) και γυναίκες με φυσιολογική μήτρα. Ωστόσο, όσον αφορά τις γυναίκες με δίκερω μήτρα δείχθηκε σημαντική αύξηση στην δεύτερου – τριμήνου αποβολή (OR 2.71, 95%CI 1.4 – 5.23) [1].

Η διαφραγματοφόρος μήτρα είναι η πιο κοινή ανωμαλία της μήτρας που σχετίζεται με RPL, ενώ αντίθετα η τοξοειδής μήτρα δε θεωρείται κλινικά σχετική [56,57,58]. Οι έρευνες για την επίδραση της διαφραγματοφόρος μήτρας στα αναπαραγωγικά αποτελέσματα είναι περιορισμένες και αποτελούνται κυρίως από παρατηρητικές και περιγραφικές μελέτες. Σε μία αναδρομική μελέτη, κατά την οποία αξιολογήθηκε η μορφολογία της μήτρας από 1.089 γυναίκες (983 γυναίκες με φυσιολογική μήτρα και 29 γυναίκες με μερική

διαφραγματοφόρο μήτρα) που δεν παρουσιάζονταν με υπογονιμότητα ή RPL, το ποσοστό αποβολής (πρώτου – τριμήνου κύησης) ήταν υψηλότερο σε γυναίκες με CUA, και ειδικότερα, διαφραγματοφόρο μήτρα, σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική κοιλότητα της μήτρας (42% έναντι 12%). Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στα ποσοστά δεύτερου – τριμήνου αποβολών ή πρόωρου τοκετού στην ομάδα – μελέτης έναντι της ομάδας – ελέγχου (3.65% έναντι 3.5% για δεύτερου – τριμήνου αποβολή και 10.5% έναντι 6.2% για πρόωρο τοκετό, αντίστοιχα) [59].

Άλλες CUAs που σχετίζονται με τη RPL περιλαμβάνουν τη μονόκερω, δίδελφου και δίκερω μήτρα [59], με την τελευταία να αντιπροσωπεύει τη δεύτερη πιο συχνή ανωμαλία που σχετίζεται με τη RPL [60], ενώ η μονόκερος και δίδελφους μήτρα να είναι λιγότερο συχνές ανωμαλίες. Μία συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι γυναίκες με δίκερω μήτρα είχαν αυξημένο κίνδυνο αποβολής πρώτου – τριμήνου (RR 2.32, 95%CI 1.05 – 5.13) και αποβολή δεύτερου – τριμήνου (RR 2.90, 95%CI 1.56 – 5.41) [7]. Η αποβολή μπορεί να σχετίζεται με αδυναμία του τραχήλου της μήτρας, μείωση της ευαισθησίας σε στεροειδείς ορμόνες, διαταραχή της διάτασης της μήτρας ή / και αυξημένη φλεγμονή [61]. Μία ανασκόπηση που συμπεριλάμβανε γυναίκες με δίδελφου μήτρα εντόπισε ποσοστά αυτόματων αποβολών της τάξης του 32% και πρόωρων τοκετών 28% [42]. Σε γυναίκες με μονόκερω μήτρα, τα ποσοστά αυτόματων αποβολών πρώτου – τριμήνου ήταν 24.3% και πρόωρων τοκετών 20.1% [40].

3.2.1.2 Αξιολόγηση της μήτρας

Οι γυναίκες με RPL θα πρέπει να υποβάλλονται σε υπερηχογράφημα πυέλου για την αξιολόγηση πιθανής ανωμαλίας της μήτρας, και εάν υπάρχει υποψία ανωμαλίας, θα πρέπει να εκτελεστούν περαιτέρω έρευνες για επιβεβαίωση όπως τρισδιάστατο υπερηχογράφημα ή MRI. Πρόσθετα θα πρέπει να διενεργηθεί απεικονιστική αξιολόγηση της κοιλότητας της μήτρας μέσω υπερηχοϋστερογραφίας (Sonohysterography, SHG) ή HSG [62].

3.2.1.3 Διαχείριση

Οι περισσότερες ανωμαλίες της μήτρας που επιδέχονται χειρουργική θεραπεία μπορούν να αντιμετωπιστούν με υστεροσκοπική διαδικασία. Η υστεροσκοπική

μετροπλαστική για τη διόρθωση της διαφραγματοφόρος μήτρας μπορεί να έχει ευεργετικές επιδράσεις στα αποτελέσματα της κύησης. Μία μετά – ανάλυση έδειξε ότι η υστεροσκοπική εκτομή μίας διαφραγματοφόρος μήτρας αύξησε τα ποσοστά των ζώντων γεννήσεων από 6.1% (πριν από την επέμβαση) σε 83.2% (μετά την μεταπλαστική) [43]. Μία ανασκόπηση της Cochrane δεν εντόπισε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Randomized Controlled Trials, RCTs) που να αξιολογούν την υστεροσκοπική μετροπλαστική σε σύγκριση με την συμβατική διαχείριση σε γυναίκες με RPL και διαφραγματοφόρο μήτρα [63,64]. Η υστεροσκοπική τομή μίας διαφραγματοφόρος μήτρας μπορεί να πραγματοποιηθεί με λείζερ, καυτηριασμό ή “coldscissors”, μεταξύ άλλων [61]. Η διαδικασία ολοκληρώνεται με την ενοποίηση της κοιλότητας. Η αναδόμηση της μήτρας (μητροπλαστική), μπορεί να πραγματοποιηθεί λαπαροσκοπικά ή διακοιλιακά, μόνο σε περιπτώσεις δίκερως μήτρας – και όχι σε περιπτώσεις μονόκερως μήτρας. Εντούτοις, δεν συνιστάται καθώς δεν υπάρχουν στοιχεία που να υποστηρίζουν τις δυνητικές θετικές επιδράσεις όσον αφορά στην αύξηση του ποσοστού των ζώντων γεννήσεων [65,66].

3.3 Μαιευτικά αποτελέσματα

3.3.1 Πρόωρος τοκετός

Η παρουσία μίας ανωμαλίας της μήτρας είναι δείκτης κινδύνου για αυτόματο πρόωρο τοκετό (Spontaneous Preterm Birth, SPTB) [6], κυρίως λόγω παρουσίας λοίμωξης, φλεγμονής [67], μείωσης της δράσης της προγεστερόνης, αγγειακών διαταραχών, νόσου του τραχήλου της μήτρας, γήρανσης ή / και υπερδιάτασης της μήτρας [68,69]. Μία μελέτη της ιστοπαθολογίας του πλακούντα έδειξε ότι η κακή αιμάτωση του πλακούντα μπορεί να επισπεύσει περίπου το 20% των αυτόματων πρόωρων τοκετών σε γυναίκες με ανωμαλίες της μήτρας ή με ακανόνιστου σχήματος κοιλότητα της μήτρας [69], διαφορετική κατανομή των υποδοχέων προγεστερόνης ή διακύμανση στην συσταλτική σηματοδότηση της μήτρας [38]. Επιπλέον, μία συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση που περιλάμβανε 702.769 κυήσεις (6.474 σε γυναίκες με CUA και 696.295 σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα) έδειξε ότι ο συνολικός κίνδυνος πρόωρου τοκετού ήταν σημαντικά υψηλότερος μεταξύ των γυναικών με CUA (OR 2.98, 95%CI 2.43 – 3.65), εκτός από περιπτώσεις τοξοειδούς μήτρας (OR 1.62, 95%CI 0.86 – 3.04), σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα. Για ελαττώματα απορρόφησης του διαφράγματος, τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι σε περιπτώσεις διαφραγματοφόρος (OR 2.93, 95%CI 2.01 – 4.28) και υπό – διαφραγματοφόρος μήτρας (OR 3.15, 95%CI 1.34 – 7.4), ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού είναι υψηλότερος (2.93

και 3.15, αντίστοιχα). Για ελαττώματα συνένωσης, γυναίκες με μονόκερω μήτρα (OR 2.83, 95%CI 1.92–4.19), δίκερω μήτρα (OR 3.69, 95%CI 2.6–5.22) και δίδελφου μήτρα (OR 4.93, 95%CI 3.6–6.75) είχαν αυξημένο ποσοστό πρόωρων τοκετών σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα [1].

3.3.2 Κακή προβολή του εμβρύου

Η προβολή του εμβρύου σχετίζεται με CUAs, με τη διαφραγματοφόρο μήτρα να είναι η πιο κοινή, ακολουθούμενη από δίκερω μήτρα. Η συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση του Kim και των συνεργατών του (2021) ανέφερε κακή προβολή του εμβρύου σε 690.744 κυήσεις (5.098 κυήσεις σε γυναίκες με CUA και 685.646 κυήσεις σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα). Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε γυναίκες με CUAs ο κίνδυνος κακής προβολής του εμβρύου ήταν σημαντικά υψηλότερος (OR 9.1, 95%CI 5.88 – 14.08) σε σύγκριση σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα. Πρόσθετα, κατά την ανάλυση υποομάδων βάσει υπότυπου CUA, οι περιπτώσεις γυναικών με τοξοειδή μήτρα (OR 3.27, 95%CI 1.66 – 6.44) επέδειξαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο κακής προβολής του εμβρύου. Στην περίπτωση ελαττωμάτων απορρόφησης του διαφράγματος, η υπό – διαφραγματοφόρος μήτρα (OR 11.42, 95%CI 3.74 – 34.86) και η διαφραγματοφόρος μήτρα (OR 11.49, 95%CI 5.24 – 25.17) αύξησαν τον κίνδυνο σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα. Σε ελαττώματα συνένωσης, η μονόκερως μήτρα (OR 8.09, 95%CI 3.14 – 20.84), η δίκερως μήτρα (OR 10.87, 95%CI 6.68 – 17.68) και η δίδελφους μήτρα (OR 7.2, 95%CI 3.09–16.74) έδειξαν υψηλότερο ποσοστό κακής προβολής του εμβρύου [1].

3.3.3 Καισαρική τομή

Η συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση του Kim και των συνεργατών του (2021) ανέφερε δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα της καισαρικής τομής συνολικά από 698.716 κυήσεις (5.283 κυήσεις σε γυναίκες με CUA και 693.433 κυήσεις σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα). Παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης καισαρικής τομής σε γυναίκες με όλους τους τύπους CUA (OR, 2.87, 95%CI 1.56–5.26), εκτός από τη μονόκερω μήτρα (OR 1.24, 95%CI 0.76 – 2.03), σε σύγκριση με αυτό σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα. Τα αποτελέσματα της ανάλυσης υποομάδας έδειξαν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο καισαρικής τομής σε γυναίκες με τοξοειδή μήτρα (OR 2.22, 95%CI 1.07–4.61), υπό – διαφραγματοφόρο μήτρα (OR 5.91, 95%CI 1.59 – 21.95), διαφραγματοφόρο μήτρα (OR 4.84, 95%CI 2.33 – 10.02), δίκερω μήτρα (OR 5.23, 95%CI 2.11–12.96) και δίδελφου μήτρα (OR 7.55, 95%CI 2.4 – 23.72) [1].

3.3.4 Αποκόλληση πλακούντα

Η συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση του Kim και των συνεργατών του (2021) σχετικά με τη συχνότητα αποκόλλησης του πλακούντα σε συνολικά 618.188 κυήσεις (3.145 κυήσεις σε γυναίκες με CUA και 615.043 κυήσεις σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα), έδειξε ότι ο συνολικός κίνδυνος αποκόλλησης του πλακούντα ήταν σημαντικά υψηλότερος μεταξύ των γυναικών με CUA (OR 3.12, 95%CI 1.58 – 6.18) σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα. Στην ανάλυση υποομάδας με βάση τον υποτύπο CUA, αποδείχθηκε ότι υπήρχε σημαντικά υψηλότερος κίνδυνος αποκόλλησης του πλακούντα στην τοξοειδή μήτρα (OR 4.56, 95%CI 1.03 – 20.06), στη διαφραγματοφόρο μήτρα (OR 5.33, 95%CI 1.5 – 18.95), στη μονόκερω μήτρα (OR 7.78, 95%CI 1.99 – 30.45) και δίκερω μήτρα (OR 6.53, 95%CI 1.96 – 21.78), αλλά όχι στη δίδελφω μήτρα (OR 2.68, 95%CI 0.51 – 14.17) [1].

3.4 Νεογνικά αποτελέσματα

3.4.1 Περιορισμός ενδομήτριας ανάπτυξης ή μικρό μέγεθος εμβρύου για την ηλικία κύησης

Μία πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης περιορισμού ενδομήτριας ανάπτυξης (Intrauterine Growth Restriction, IUGR) ή μικρού μεγέθους εμβρύου για την ηλικία κύησης (Small for Gestational Age, SGA) σε 617.231 κυήσεις (3.666 κυήσεις σε γυναίκες με CUA και 613.565 κυήσεις σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα), αποκάλυψε ότι οι γυναίκες με CUA είχαν αυξημένο κίνδυνο IUGR ή SGA σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα (OR 2.53, 95%CI 1.77 – 3.62). Στην ανάλυση υποομάδας δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στα ποσοστά IUGR ή SGA σε γυναίκες με τοξοειδή μήτρα (OR 3.77, 95%CI 0.92 – 15.46) και διαφραγματοφόρο μήτρα (OR 1.9, 95%CI 0.89 – 4.08). Αντίθετα, τα αποτελέσματα της ανάλυσης της υποομάδας έδειξαν ότι ο κίνδυνος IUGR ή SGA ήταν σημαντικά υψηλότερος σε γυναίκες με υπό – διαφραγματοφόρο μήτρα (OR 2.4, 95%CI 1.13 – 5.09), μονόκερω μήτρα (OR 3.5, 95%CI 1.23 – 9.91), δίκερω μήτρα (OR 2.84, 95%CI 1.68 – 4.8) και δίδελφω μήτρα (OR 4.03, 95%CI 2.0 – 8.12), σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα [1].

3.4.2 Χαμηλό βάρος γέννησης

Η συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση του Kim και των συνεργατών του (2021) ανέφερε δεδομένα σχετικά με την συχνότητα εμφάνισης χαμηλού βάρους γέννησης (Low Birth Weight, LBW) σε 266.765 κυήσεις (2,239 κυήσεις σε γυναίκες με CUA και 264.526 κυήσεις σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα), με τα αποτελέσματα να μην είναι στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων (γυναίκες με CUA έναντι γυναικών με φυσιολογική μήτρα) (OR 1.59, 95%CI 0.94 – 2.68). Στην υποομάδα ανάλυσης ανά υποτύπο CUA, δε βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ του ποσοστού LBW σε γυναίκες με τοξοειδή μήτρα (OR 1.5, 95%CI 0.7 – 3.25) ή διαφραγματοφόρο μήτρα (OR 1.73, 95%CI 0.91 – 3.29), σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα. Ο κίνδυνος LBW ήταν υψηλότερος στις γυναίκες με ελαττώματα συνένωσης με OR 1.8 στη μονόκερω μήτρα (OR 1.84, 95%CI 1.08 – 3.14), 1.9 στη δίκερω μήτρα (OR 1.91, 95%CI 1.12 – 3.27) και 2.9 στη δίδελφω μήτρα (OR 2.87, 95%CI 1.38–5.97) [1].

3.4.3 Περιγεννητική θνησιμότητα

Η συστηματική ανασκόπηση και μετά – ανάλυση του Kim και των συνεργατών του (2021) ανέφερε δεδομένα για την περιγεννητική θνησιμότητα σε συνολικά 617.278 κυήσεις (4.610 κυήσεις σε γυναίκες με CUA και 612.668 κυήσεις σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα), με τα αποτελέσματα να επιδεικνύουν υψηλότερο κίνδυνο σε γυναίκες με CUA, σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα (OR 2.17, 95%CI 1.46 – 3.23). Στην ανάλυση υποομάδας ανά υποτύπο CUA, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στο ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας σε γυναίκες με τοξοειδή μήτρα (OR 2.11, 95%CI 0.79 – 5.63), υπό – διαφραγματοφόρο μήτρα (OR 2.51, 95% CI 0.82–7.69) και δίδελφω μήτρα (OR 1.75, 95%CI 0.77 – 3.96). Αντίθετα, γυναίκες με διαφραγματοφόρο μήτρα (OR 2.57, 95%CI 1.08 – 6.08), μονόκερω μήτρα (OR 3.85, 95%CI 1.61 – 9.2) και δίκερω μήτρα (OR 3.17, 95%CI 2.08 – 4.84) έδειξαν υψηλότερο ποσοστό περιγεννητικής θνησιμότητας, σε σύγκριση με γυναίκες με φυσιολογική μήτρα [1].

Συζήτηση

Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση διερεύνησε την αναπαραγωγική, μαιευτική και νεογνική έκβαση γυναικών με CUA, με τα ευρήματα να υποστηρίζουν την συμβολή της ανεπαρκούς εμφύτευσης, εμβρυϊκής ανάπτυξης και διατήρησης της κύησης στις CUAs. Πιο συγκεκριμένα βρέθηκε σημαντική μείωση στο ποσοστό κύησης στη διαφραγματοφόρο και μονόκερω μήτρα, υπερτριπλάσιος κίνδυνος αποβολής σε γυναίκες με ελαττώματα απορρόφησης του διαφράγματος και διπλάσιος κίνδυνος στη δίκερω μήτρα. Στον αντίποδα, δε βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος αποβολής στη μονόκερω και δίδελφυ μήτρα. Ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με ελαττώματα τόσο στην απορρόφηση όσο και στην συνένωση ήταν πάνω από τρεις φορές υψηλότερος, σε σύγκριση με αυτόν που παρατηρήθηκε σε γυναίκες με φυσιολογική μήτρα. Με την πρόοδο της κύησης, τα ποσοστά κακής προβολής του εμβρύου και τα ποσοστά των επακόλουθων καισαρικών τομών ήταν σημαντικά υψηλότερα σε όλους τους υποτύπους CUAs, κυρίως λόγω έλλειψης όγκου – χώρου της μήτρας για την σωστή και φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης. Ειδικότερα, σε όλους τους υποτύπους της CUA, ο κίνδυνος αποκόλλησης του πλακούντα ήταν εννεαπλάσιος σε ελαττώματα απορρόφησης του διαφράγματος, επταπλάσιος σε ελαττώματα συνένωσης του διαφράγματος και πενταπλάσιος ακόμα και στην τοξοειδή μήτρα. Επιπλέον, βρέθηκε μία συσχέτιση μεταξύ των ελαττωμάτων συνένωσης και μαιευτικών και εμβρυϊκών επιπλοκών, συμπεριλαμβανομένων του LBW (διπλάσιος κίνδυνος), της IUGR (πάνω από τριπλάσιος κίνδυνος), της IUFD (2,5 φορές αυξημένος κίνδυνος), περιγεννητικής θνησιμότητας (τριπλάσιος κίνδυνος), προδρομικού πλακούντας (πάνω από τριπλάσιος κίνδυνος) και ανεπάρκειας του τραχήλου της μήτρας (εννεαπλάσιος κίνδυνος). Αντίθετα, η διαφραγματοφόρος μήτρα δε φαίνεται να σχετίζεται με δυσμενή νεογνικά αποτελέσματα, όπως ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου, εμβρυϊκή υποτροφία / μικρό μέγεθος νεογνού για την ηλικία κύησης, περιορισμός της ενδομήτριας ανάπτυξης, χαμηλό βάρος γέννησης, πέρα της περιγεννητικής θνησιμότητας, όπου παρουσιάστηκε τριπλάσιος κίνδυνος. Όσον αφορά την τοξοειδή μήτρα, σε αντίθεση με άλλους υποτύπους CUAs, εκτός από την αποκόλληση του πλακούντα, την καισαρική τομή, την αποβολή κατά τη διάρκεια του δεύτερου τριμήνου της κύησης και την κακή προβολή του εμβρύου, δεν εντοπίστηκαν σημαντικές διαφορές στα υπόλοιπα περιγεννητικά αποτελέσματα.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και η αιτιολογία των διαφόρων αναπαραγωγικών, περιγεννητικών και μαιευτικών επιπλοκών σε γυναίκες με CUA παραμένουν να αποσαφηνιστούν. Η εμφύτευση εμβρύου επηρεάζεται από την αγγείωση και το πάχος του ενδομητρίου και τη μορφολογία της κοιλότητας της μήτρας. Το διάφραγμα της μήτρας αποτελείται από ινοελαστικό ιστό με επαρκή αγγείωση του ενδομητρίου, η οποία μειώνει την ενδομήτρια δεκτικότητα σε οιστρογόνα, με αποτέλεσμα μειωμένη ωρίμανση και πολλαπλασιασμό του ενδομητρίου. Καθώς τα έμβρυα εμφυτεύονται στο διάφραγμα, είναι πολύ εύκολο να επέλθει αποβολή λόγω του νοσογόνου υποβέλτιστου ενδομητρίου, της επακόλουθης μειωμένης παροχής αίματος και του ακατάλληλου περιβάλλοντος για την ανάπτυξη του πλακούντα και του εμβρύου. Ανωμαλίες της κοιλότητας της μήτρας και της διάταξης των μυών της μήτρας είναι πιθανό να έχουν αρνητική επίδραση στη διατήρηση της κύησης. Επιπλέον, η αυξημένη μυϊκή μάζα και ο μειωμένος συνδετικός ιστός στον παραμορφωμένο τράχηλο της μήτρας μπορεί να προκαλέσει ασύμμετρη πίεση στην κοιλότητα της μήτρας, μειώνοντας την ικανότητα διάτασης και ανάπτυξης της, οδηγώντας σε όψιμου – σταδίου αποβολή και πρόωρο τοκετό [1].

Επί του παρόντος, δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτή ταξινόμηση των CUAs [3], δεδομένων των διαφορών στην ειδικότητα και την ευαισθησία των διαγνωστικών δοκιμών. Οι κύριες μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση και την ταξινόμηση, καθώς και για τον προσυμπτωματικό έλεγχο των CUAs, είναι η μαγνητική τομογραφία, το 2D και 3D υπερηχογράφημα, η SHG και η HSG (οι οποίες είναι λιγότερο επεμβατικές απεικονιστικές τεχνικές, σε σύγκριση με την λαπαροσκόπηση και την υστεροσκόπηση που χρησιμοποιούνταν παλαιότερα)[6]. Πιο συγκεκριμένα, το δισδιάστατο υπερηχογράφημα και η HSG είναι χρήσιμα στον προσυμπτωματικό έλεγχο των CUAs, ενώ το τρισδιάστατο υπερηχογράφημα και η MRI είναι κατάλληλα για την ακριβή κατηγοριοποίηση των CUAs [10,15,70,71].

Τέλος, δεν υπάρχουν ακόμη επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των χειρουργικών επεμβάσεων, όσον αφορά τη βελτίωση των αναπαραγωγικών, περιγεννητικών και μαιευτικών εκβάσεων. Μερικές αναφορές έχουν δείξει ότι η υστεροσκοπική εξαίρεση του διαφράγματος μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αποβολής και να βελτιώσει τα ποσοστά ζώντων γεννήσεων [55,63,64,72], αλλά η χειρουργική αντιμετώπιση για τυχαία διαγνωσμένο διάφραγμα και ελαττώματα σχηματισμού ή συνένωσης είναι αμφιλεγόμενη και αναπόδεικτη [73]. Διάφορα υστεροσκοπικά όργανα, συμπεριλαμβανομένης της ηλεκτροχειρουργικής βελόνας, του λέιζερ, των “forceps”, των

“microscissors” και της “loop”, προτείνονται για χειρουργική διόρθωση [74]. Σταδιακά, εισάγονται διάφορες μέθοδοι που βοηθούν στον πολλαπλασιασμό του ιστού του ενδομητρίου, μειώνοντας τον σχηματισμό προσφύσεων και ελαχιστοποιώντας τις εγχειρητικές ή μετεγχειρητικές επιπλοκές [75]. Η εξάτμιση και η πήξη ιστού με ενέργεια λέιζερ μπορεί να αφαιρέσει γρήγορα το διάφραγμα της μήτρας χωρίς να καταστρέψει το υποκείμενο μυομήτριο [76,77]. Ας σημειωθεί ότι, τα στοιχεία δεν είναι επαρκή, και παράλληλα δεν έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μεγάλης – κλίμακας μελέτες που να υποδεικνύουν ποια τεχνική είναι η καλύτερη [1].

Βιβλιογραφία

- 1) Kim, M.A., et al. «Reproductive, Obstetric and Neonatal Outcomes in Women with Congenital Uterine Anomalies: A Systematic Review and Meta – Analysis», J. Clin Med 2021, 10, 4797
- 2) Lin, P.C., et al. «Female genital anomalies affecting reproduction», Fertil. Steril. 2002, 78, 899–915
- 3) Rackow, B.W., and Arici, A.«Reproductive performance of women with müllerian anomalies»,Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2007, 19, 229–237
- 4) Chandler, T.M., et al. «Mullerian duct anomalies: From diagnosis to intervention», Br. J. Radiol. 2009, 82, 1034–1042
- 5) Kupesic, S. «Clinical implications of sonographic detection of uterine anomalies for reproductive outcome», Ultrasound Obstet. Gynecol. 2001, 18, 387–400
- 6) Chan, Y.Y., et al. «Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: A systematic review», Ultrasound Obstet. Gynecol. 2011, 38, 371–382
- 7) Venetis, C.A., et al. «Clinical implications of congenital uterine anomalies: A meta-analysis of comparative studies», Reprod. Biomed. Online 2014, 29, 665–683.
- 8) Gliozheni, O., and Gliozheni, E. «Congenital Uterine Anomalies: Impact on Perinatal Outcomes», Obstet Gynecol 2021, 15(1), 64 – 80
- 9) Hasana, D.I., et al. «Imaging of the uterovaginal anomalies», Egypt J RadiolNucl Med 2010, 41(4), 517–523
- 10) Jayaprakasan, K., and Ojha, K. «Diagnosis of Congenital Uterine Abnormalities: Practical Considerations», J. Clin. Med. 2022, 11, 1251
- 11) Laufer, M.R., and DeCherney, A.H.«Congenital uterine anomalies: Clinical manifestations and diagnosis»,UpToDate, Wolters Kluwer, 2023
- 12) Buttram, V.C.Jr., and Gibbons, W.E. «Müllerian anomalies: a proposed classification.An analysis of 144 cases», Fertil Steril 1979, 32(1), 40–46
- 13) The American Fertility Society. «Classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions», Fertil Steril 1988, 49(6), 944–955
- 14) Grimbizis, G.F., et al. «The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies», Hum Reprod 2013, 28(8), 2032–2044
- 15) Saravelos, S.H., et al.«Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: A critical appraisal», Hum. Reprod. Update 2008, 14, 415–429

- 16) Hoffman, B.L., et al. «Williams Gynecology». 2nd ed., New York: McGraw-Hill; 2008. pp. 416–417
- 17) Hall-Craggs, M.A., et al. «Mayer-RokitanskyKuster-Hauser syndrome: diagnosis with MR imaging», *Radiology* 2013, 269(3), 787–792
- 18) Kara, T., et al. «MRI in the diagnosis of Mayer-RokitanskyKuster-Hauser syndrome», *Diagn Interv Radiol* 2013, 19, 227
- 19) ACOG Committee on Adolescent Health Care. «ACOG committee opinion. Nonsurgical diagnosis and management of vaginal agenesis», *Obstet Gynecol* 2002, 100, 213–216
- 20) Croak, A.J., et al. «Therapeutic strategies for vaginal Müllerian agenesis», *J Reprod Med* 2003, 48, 395–401
- 21) Akar, M.E., et al. «Reproductive outcome of women with unicornuate uterus», *Aust N Z J ObstetGynaecol* 2005, 45(2), 148–150
- 22) Cohen, A.W., and Chhibber, G. «Obstetric complications of congenital anomalies of the paramesonephric ducts», *Semin Reprod Endocrinol* 1986, 4(01), 59–65
- 23) Sen, K.K., et al., «Magnetic resonance imaging in obstructive Müllerian anomalies», *J Hum Reprod Sci* 2013, 6(2), 162–164
- 24) Hinckley, M.D., and Milki, A.A. «Management of uterus didelphys, obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis. A case report», *J Reprod Med* 2003, 48, 649–651
- 25) Coskun, A., et al. «Uterus didelphys with an obstructed unilateral vagina by a transverse vaginal septum associated with ipsilateral renal agenesis, duplication of inferior vena cava, high-riding aortic bifurcation and intestinal malrotation: a case report», *Fertil Steril* 2008, 90, e9-11
- 26) Nezhat, F., et al. «Laparoscopic amputation of noncommunicating rudimentary horn after hysteroscopic diagnosis: a case study», *Surg LaparoscEndosc* 1994, 4, 155–156
- 27) Growdon, W.B., and Laufer, M.R. «Uterine didelphys with duplicated upper vagina and bilateral lower vaginal agenesis: a novel Müllerian anomaly with options for surgical management», *Fertil Steril* 2008, 89, 693–698
- 28) Heinonen, P.K., et al. «Reproductive performance of women with uterine anomalies. An Evaluat 182 Cases», *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982, 61, 157–162
- 29) Matsaseng, T., and Kruger, T.F. «Laparoscopic Strassman's metroplasty for bicornuate uterus—is it relevant?», *S Afr J ObstetGynaecol* 2012, 18, 85– 87
- 30) Heinonen, P.K. «Complete septate uterus with longitudinal vaginal septum», *Fertil Steril* 2006, 85, 700–705

- 31) Woelfer, B., et al. «Reproductive outcome in women with congenital uterine anomalies detected by threedimensional ultrasound screening», *Obstet Gynecol* 2001, 98, 1099–1103
- 32) Behr, S.C., et al. «Imaging of müllerian duct anomalies», *Radiographics* 2012, 32, E233–E250
- 33) Hannema, S.E., and Hughes, I.A. «Regulation of Wolffian duct development», *Horm. Res.* 2007, 67, 142–151
- 34) Kobayashi, A., and Behringer, R.R. «Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals», *Nat. Rev. Genet.* 2003, 12, 969–980
- 35) Hammoud, A.O., et al. «Quantification of the familial contribution to Mullerian anomalies», *Obstet. Gynecol.* 2008, 111, 378–384
- 36) Ergun, A., et al. «Three sisters with septate uteri: another reference to bidirectional theory», *Hum. Reprod.* 1997, 12, 140–142
- 37) Mikkila, S.P., et al. «X-linked laterality sequence in a family with carrier manifestations», *Am. J. Med. Genet.* 1994, 49, 435–438
- 38) Propst, A.M., and Hill, J.A. «Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss», *Semin. Reprod. Med.* 2000, 18, 341–350
- 39) Prior, M., et al. «Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study», *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018, 51, 110
- 40) Reichman, D., et al. «Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review», *Fertil Steril* 2009, 91, 1886
- 41) Panagiotopoulos, M., et al. «Obstetric Complications in Women With Congenital Uterine Anomalies According to the 2013 European Society of Human Reproduction and Embryology and the European Society for Gynaecological Endoscopy Classification: A Systematic Review and Meta-analysis», *Obstet Gynecol* 2022, 139, 138
- 42) Heinonen, P.K. «Gestational hypertension and preeclampsia associated with unilateral renal agenesis in women with uterine malformations», *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004, 114, 39
- 43) Grimbizis, G.F., et al. «Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results», *Hum Reprod Update* 2001, 7, 161
- 44) Nahum, G.G. «Uterine anomalies, induction of labor, and uterine rupture», *Obstet Gynecol* 2005, 106(5), 1150–1152
- 45) Achiron, R., et al. «Prerupture ultrasound diagnosis of interstitial and rudimentary uterine horn pregnancy in the second trimester: a report of two cases», *J Reprod Med* 1992, 37, 89–92

- 46) Zaidi, J., and Carr, J. «Rupture of pregnant rudimentary uterine horn with fetal salvage», *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, 73(4), 359–360
- 47) Jayasinghe, Y., et al. «The presentation and early diagnosis of the rudimentary uterine horn», *Obstet Gynecol* 2005, 105(6), 1456–1467
- 48) Brännström, M., et al. «Livebirth after uterus transplantation», *Lancet* 2015, 385(9968), 607–616
- 49) Johannesson, L., et al. «Uterus transplantation trial: 1-year outcome», *Fertil Steril* 2015, 103(1), 199–204
- 50) Sinha, R., et al. «Laparoscopic metroplasty for bicornuate uterus», *J Minim Invasive Gynecol* 2006, 13, 70–73
- 51) Lolis, D.E., et al. «Reproductive outcome after strassman metroplasty in women with a bicornuate uterus», *J Reprod Med* 2005, 50, 297–301
- 52) Mollo, A., et al. «Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial», *Fertil Steril* 2009, 91, 2628–2631
- 53) Raga, F., et al. «Reproductive impact of congenital müllerian anomalies», *Hum Reprod* 1997, 12, 2277–2281
- 54) Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. «Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion», *Fertil Steril*. 2012, 98(5), 1103-1111
- 55) Jenna, M., and Turocy, M.D.«Reproductive Endocrinology and Infertility Fellow», *Seminars in Perinatology* 2019, 43(2), 74-79
- 56) Homer, H.A., et al. «The septate uterus: A review of management and reproductive outcome», *Fertil Steril*. 2000, 73(1), 1-1
- 57) Proctor, J.A., and Haney, A.F. «Recurrent first trimester pregnancy loss is associated with uterine septum but not with bicornuate uterus», *Fertil Steril*. 2003, 80(5), 1212-5
- 58) Pfeifer, S., et al. «Uterine septum: a guideline», *Fertil Steril*. 2016, 106(3), 530-40
- 59) Shuiqing, M., et al. «Pregnancy and its outcome in women with malformed uterus», *Chinese Med Sci J*. 2002, 17(4), 242-5
- 60) Mehta, S., and Gupta, B. «Recurrent Pregnancy Loss», Singapore: Springer Nature; 2018
- 61) Devi Wold, A.S., et al. «Anatomic factors in recurrent pregnancy loss», *Semin Reprod Med*. 2006, 24(1), 25-32

- 62) Bermejo, C., et al. «Three-dimensional ultrasound in the diagnosis of Mullerian duct anomalies and concordance with magnetic resonance imaging», *Ultrasound Obs Gynecol.* 2010, 35(5), 593-601
- 63) Kowalik, C.R., et al. «Metroplasty versus expectant management for women with recurrent miscarriage and a septate uterus», *Cochrane Database Syst Rev.* 2011, (6), CD008576
- 64) Rikken, J.F.W., et al. «Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus», *Cochrane Database Syst Rev.* 2017, 1, CD008576
- 65) Sugiura-Ogasawara M, Lin BL, Aoki K, et al. «Does surgery improve live birth rates in patients with recurrent miscarriage caused by uterine anomalies», *J ObstetGynaecol (Lahore).* 2015, 35(2), 155-8
- 66) Bailey, A.P., et al. «Minimally invasive surgical options for congenital and acquired uterine factors associated with recurrent pregnancy loss», *Womens Health (Lond Engl).* 2015, 11(2), 161-7
- 67) Romero, R., et al. «Prevalence and clinical significance of sterile intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes», *Am J Reprod Immunol.* 2014, 72, 458-474
- 68) Romero R., et al. «Preterm labor: one syndrome, many causes», *Science.* 2014, 345, 760-765
- 69) Hughes, KM, et al. «Cervical length surveillance for predicting spontaneous preterm birth in women with uterine anomalies: A cohort study», *Acta Obstet Gynecol Scand* 2020, 99, 1519-1526
- 70) Marcal, L., et al. «Mullerian duct anomalies: Mr imaging», *Abdom. Imaging* 2011, 36, 756–764
- 71) Grimbizis, G.F., et al. «The thessalonikieshre/esge consensus on diagnosis of female genital anomalies», *Hum. Reprod.* 2016, 31, 2–7
- 72) Valle, R.F., and Ekpo, G.E. «Hysteroscopic metroplasty for the septate uterus: Review and meta-analysis», *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2013, 20, 22–42
- 73) Akhtar, M.A., et al. «Reproductive implications and management of congenital uterine anomalies: Scientific impact paper no. 62 november 2019», *BJORG* 2020, 127, e1–e13
- 74) Esteban Manchado, B., et al. «Office hysteroscopic metroplasty with diode laser for septate uterus: A multicenter cohort study», *Minim. Invasive Ther. Allied Technol.* 2020, 1, 1–7
- 75) Bosteels, J., et al. «Anti-adhesion therapy following operative hysteroscopy for treatment of female subfertility», *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015, 11, Cd011110

- 76) Nappi, L., et al. «The use of hysteroscopic metroplasty with diode laser to increase endometrial volume in women with septate uterus: Preliminary results», *Gynecol. Surg.* 2021, 18, 11
- 77) Nappi, L., et al. «The use of laser in hysteroscopic surgery», *Minerva Ginecol.* 2016, 68, 722–726