

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ
ΠΕΡΙΝΕΟΥ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Μεταμόσχευση μήτρας,
μια επαναστατική λύση στην
υπογονιμότητα μητριαίου παράγοντα**

Παναγιώτης Τζιτζής

Ιατρός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Νταφόπουλος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Δαπόντε Αλέξανδρος, Καθηγητής Μαιευτικής Γυναικολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μεσσήνη Χριστίνα, Λέκτορας Μαιευτικής Γυναικολογίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2021



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΛΑΣΣΟΝΟΣ ΠΥΕΛΟΥ ΚΑΙ
ΠΕΡΙΝΕΟΥ»



ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ

**Uterine transplantation (UTx),
a revolutionary therapeutic option to
Absolute Uterine Factor Infertility (AUI)**

Panagiotis Tzitzis, MD, MSc (Res. Meth.)

«... Δεν είναι μείζον πρόβλημα η έλλειψη ωαρίου.

Μπορώ να πετάξω και με εξωσωματική»

Κική Δημουλά

«Φτερά με Συνοικέσιο»
από την ποιητική συλλογή «Χαίρε ποτέ»,
εκδ. Στιγμή, Αθήνα 1989

Στη Δέσποινα

που πλέον έχει μείνει

μόνο η αγάπη της

για τα δύο της παιδιά,

ένα της κοιλιάς και

ένα της καρδιάς

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα.....	3
Εισαγωγικά και προλογικά.....	6
Περίληψη στα Ελληνικά – Λέξεις κλειδιά	8
Περίληψη στα Αγγλικά (abstract) – Key words.....	9
A ΜΕΡΟΣ: ΠΡΙΝ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΗΤΡΑΣ.....	10
Περιγραφική ανατομική της μήτρας.....	10
Μακροσκοπική ανατομία.....	10
Μικροσκοπική ανατομία της μήτρας.....	11
Αγγείωση, νεύρωση και λεμφική αποχέτευση	11
Στήριξη της μήτρας.....	12
Χειρουργική ανατομία μήτρας.....	13
Οντογεννητικά/ανάγγεια πλάνα και χώροι ελάσσονος πυέλου	13
Πλήρη υπογονιμότητα μητριάου παράγοντα & μεταμόσχευση μήτρας	15
AUI: Απόλυτος μητριάος παράγοντας υπογονιμότητας	15
RUI: Σχετικός παράγοντας μητριάου υπογονιμότητας	16
Λειτουργική δυσλειτουργία της μήτρας	18
Τα πρώτα βήματα.....	19
Βασική (συνήθης) διαδικασία μεταμόσχευσης μήτρας- Κριτήρια επιλογής	20
Επιλογή ληπτριών μητριάου μοσχεύματος	20
Διεθνής Εταιρεία Μεταμόσχευσης Μήτρας	25
B ΜΕΡΟΣ-ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ.....	26
Χειρουργική τεχνική απομάκρυνσης μοσχεύματος από ζώντα δότη.....	26
Εισαγωγή	26
Λαπαροτομία για λήψη από ζώντα δότη.....	26
Λαπαροσκοπικές και ρομποτικές προσπελάσεις λήψης μοσχεύματος από ζώντα δότη	30
Χειρουργική τεχνική λήψης μητριάου μοσχεύματος από νεκρό δότη.....	31
Βασικά βήματα.....	31
Χειρουργική τεχνική και προετοιμασία λήπτριας.....	33
Χειρουργική τεχνική σε ασθενείς με σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, MRKH	34
Χειρουργική τεχνική σε ασθενείς χωρίς σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, MRKH.....	36
Διεγχειρητική προετοιμασία του μοσχεύματος (“back table” procedure)	37

Προετοιμασία του “back-table” πριν από τη διαδικασία.....	38
“Back-table” διαδικασία.....	38
Θέση μεταμόσχευσης μήτρας.....	40
Φλεβικές αναστομώσεις.....	40
Αρτηριακές αναστομώσεις.....	41
Επαναιμάτωση.....	41
Επιπλοκές.....	42
Καθήλωση-στερέωση μητριάου μοσχεύματος στην ελάσσονα πύελο.....	42
Τεχνική σταθεροποίησης.....	43
Απομάκρυνση μητριάου μοσχεύματος.....	44
Γενικές αρχές και ενδείξεις υστερεκτομής.....	45
Γ ΜΕΡΟΣ-ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΗΤΡΑΣ.....	49
Ανοσοκαταστολή στη μεταμόσχευση μήτρας.....	49
Ανοσοκαταστολή και θεραπεία απόρριψης.....	49
Ανοσοκαταστολή ένταξης.....	49
Ανοσοκαταστολή συντήρησης.....	50
Ασφάλεια ανοσοκαταστολής στο κύημα.....	53
Προκλήσεις στη διαχείριση και θεραπεία της απόρριψης μοσχεύματος.....	55
Διακοπή ανοσοκαταστολής.....	56
Παρακολούθηση μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση μήτρας.....	57
Παρακολούθηση ασθενών μετά το εξιτήριο.....	57
Αυτο-αξιολόγηση/έλεγχος.....	58
Γυναικολογική εξέταση τραχήλου και κόλπου.....	58
Υπερηχογραφικός έλεγχος.....	59
Αξιολόγηση πριν την εμβρυομεταφορά.....	59
Απόρριψη μοσχεύματος.....	60
Λοιμώξεις.....	62
Ανοσοκαταστολή και λοιμώξεις.....	62
Λοιμώξεις και κύηση.....	63
Χημειοπροφύλαξη στη μεταμόσχευση μήτρας.....	64
Βακτηριακές λοιμώξεις.....	66
Ιογενείς λοιμώξεις.....	67
Μυκητιασικές λοιμώξεις.....	69
Μετάδοση δότη.....	69
Δ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΗΘΙΚΗ.....	72
Μεταμόσχευση μήτρας και βιοηθικοί προβληματισμοί.....	72

Μεταμόσχευση μήτρας και transgender άτομα	75
Μεταμόσχευση μήτρας και ελληνική έννομη τάξη	77
Επίλογος-Συμπεράσματα	77
Πίνακες	78
Εικόνες.....	88
Βιβλιογραφία	100

Εισαγωγικά και προλογικά

Ιστορικά, δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία για την υπογονιμότητα στις γυναίκες με πλήρη δυσλειτουργία ή απουσία της μήτρας (AUIF: absolute uterinefactor infertility). Για αυτές τις γυναίκες, οι εναλλακτικές επιλογές προς τη μητρότητα περιλαμβάνουν την υιοθεσία ή την παρένθετη μητρότητα. Ωστόσο, η παρένθετη μητρότητα έχει περιορισμένη διαθεσιμότητα παγκοσμίως (πολλαπλά νομικά-κανονιστικά, ηθικά, οικονομικά και ιατρικά ζητήματα περιπλέκουν τη διαδικασία) ενώ η επιθυμία της γυναίκας και του ζευγαριού για κυοφορία και γέννηση ενός παιδιού κάνει την επιλογή της μεταμόσχευσης μήτρας ελκυστική. Παρά τον ενθουσιώδη χαρακτήρα της επιλογής, η μεταμόσχευση μήτρας δεν στερείται προβληματισμών τόσο σε πρακτικά ζητήματα ιατρικής εφαρμογής όσο και σε βιοηθικό επίπεδο σχετικά με τα όρια και τις δυνατότητες υποκατάστασης της ανθρώπινης γενετικής λειτουργίας και εν γένει της αρχής της ζωής. Οφείλεται ωστόσο να τονιστεί ότι οι μεταμοσχεύσεις έχουν μια στέρεα και μακροσκελή προϋστορία ιατρικών γνώσεων και πρακτικών, βιοηθικού προβληματισμού καθώς και νομικού ρυθμιστικού πλαισίου που αποτελεί παρακαταθήκη για περαιτέρω εφαρμογή και σε άλλα όργανα που δεν σχετίζονται με τη διατήρηση της ζωής (υποκατάσταση ζωτικών λειτουργιών) αλλά με τη δημιουργία της!

Η μεταμοσχευτική διαδικασία ξεκινά από τη διάγνωση της υπογονιμότητας και ολοκληρώνεται στην πρώτη νεογνική ηλικία του αποκτηθέντος τέκνου. Μεταξύ των δύο καταστάσεων μεσολαβούν αρκετά βήματα. Είναι μια μακροσκελής διαδικασία που διενεργείται από μία πολυμελής και διεπιστημονική ομάδα.[Πίνακας 1 Μέλη μεταμοσχευτικής ομάδας-Μεταμόσχευση μήτρας]

Στην παρούσα μεταπτυχιακή εργασία θα αναπτυχθούν οι βασικές συνιστώσες της καθαυτής μεταμοσχευτικής διαδικασίας, δίδοντας έμφαση στο κατ' εξοχήν χειρουργικό-γυναικολογικό σκέλος και όχι στο μαιευτικό (υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, εξωσωματική γονιμοποίηση, εμβρυομεταφορά, επίτευξη εγκυμοσύνης, παρακολούθηση κύησης-μητέρας και εμβρύου, τοκετό, παρακολούθηση νεογνού). Η επαρκής κάλυψη και των δύο σκελών θα ξέφυγε κατά πολύ από την στόχευση, την έκταση αλλά και τις αρχικές προθέσεις του γράφοντα στα πλαίσια συμμετοχής του στο ΠΜΣ «Χειρουργική ελάσσονος πυέλου». Παρά ταύτα επιφυλάσσεται για μελλοντική μελέτη.

Η παρούσα εργασία απαρτίζεται σε τέσσερα μέρη με γνώμονα τη φυσική ιστορία της ίδιας της διαδικασίας. Προ οποιασδήποτε απόπειρας για μεταμόσχευση είναι απαραίτητη η διεξοδική γνώση και μελέτη της κλασικής-περιγραφικής αλλά κυρίως της χειρουργικής ανατομικής της ελάσσονος πυέλου. Επιπρόσθετα, η κατανόηση του φαινομένου της υπογονιμότητας και των επιμέρους θεραπευτικών επιλογών της, αποτελεί εκ των ων ουκ άνευ προϋπόθεση για την ασφαλή και βιοηθικά συνεπή επιλογή της μεταμόσχευσης μήτρας. Οι παραπάνω θεματικές αναλύονται στο Α ΜΕΡΟΣ της παρούσας εργασίας. Εν συνεχεία (Β ΜΕΡΟΣ), αναλύονται σε επιμέρους ενότητες, αμιγώς χειρουργικοί χειρισμοί που σχετίζονται με τη μακροσκελή μεταμοσχευτική διαδικασία, δίδοντας έμφαση στο εγχειρητικό σκέλος (λήψη από ζώντα και πτωματικό δότη, “back- table” διαδικασία, μεταφορά μοσχεύματος στη λήπτρια) και σε πρακτικές τεχνικές λεπτομέρειες. Σαφώς και πρόθεση του γράφοντα δεν είναι να καλύψει διεξοδικά το σύνολο της όλης διαδικασίας, θα ήταν a priori, ανέφικτο, τόσο λόγω του όγκου της πληροφορίας και του πλαισίου συγγραφής του παρόντος κειμένου, όσο και λόγω της ύπαρξης αρκετών γνωστικών-ερευνητικών κενών στη όλη διαδικασία. Στο σημείο αυτό, καθίσταται σημαντικό να τονιστεί, ο πειραματικός χαρακτήρας της μεταμόσχευσης της μήτρας, που δεν έχει ακόμα αρθεί. Υπάρχουν ελάχιστα και σε ερευνητικό ακόμα επίπεδο, δημοσιευμένα δεδομένα (αρκετή «γκρίζα» βιβλιογραφία). Είναι άλλωστε

ευκόλως αντιληπτό, ήδη με την πρώτη εποπτική θέαση της βιβλιογραφίας, ότι οι μεταμοσχευτικές ομάδες περιορίζονται σε μονοψήφιο αριθμό παγκοσμίως.¹ Θα ήταν άδικο να μην αναγνωριστεί ότι «πατέρας» της μεταμόσχευσης μήτρας θεωρείται ο καθ. μαιευτικής και γυναικολογίας Mats Brännström, από το πανεπιστήμιο του Gothenburg της Σουηδίας.¹ Στο σύνολο σχεδόν της βιβλιογραφίας κυκλοφορούν οι μελέτες του. Στη συνέχεια (Γ ΜΕΡΟΣ), αναλύονται θεμελιώδη ζητήματα που ακολουθούν την μεταμόσχευση, όπως η διαχείριση της ανοσοκαταστολής, τόσο προ της εγκυμοσύνης όσο και στο ιδιόμορφο ανοσολογικά περιβάλλον της μητέρας/ασθενούς (θα μπορούσε άραγε να χαρακτηριστεί έτσι;) και εμβρύου, η προφύλαξη από λοιμώξεις και η διαχείριση αυτών και τέλος η απομάκρυνση του μοσχεύματος, καθότι η μεταμόσχευση μήτρας είναι μια διαδικασία με ημερομηνία λήξης. Τέλος, αναλύονται πολύ συνοπτικά βιοηθικά ζητήματα της όλης διαδικασίας (Δ ΜΕΡΟΣ). Είναι άλλωστε γνωστό ότι η αρχή της ζωής αποτελεί μια από τις βασικές συνιστώσες της επιστήμης της Βιοηθικής. Εν προκειμένω, η τεχνικά υποκαθιστάμενη όχι μόνο αρχή της ζωής αλλά και πραγμάτωση αυτής, ξεπερνά κατά πολύ τον υφιστάμενο και καλομελετημένο βιοηθικό προβληματισμό της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, μεταφέροντας τα δεδομένα σε ατραπούς νέο-ιδωμένους. Και τέλος, κάτι προσωπικό, ο αρχικός ενθουσιασμός του γράφοντα, από την πρώτη του επαφή με τη μεταμοσχευτική διαδικασία της μήτρας (9 Αυγούστου 2011) σε εκπαιδευτικό ταξίδι στα πλαίσια θερινής φοιτητικής του κινητικότητας στο πανεπιστήμιο Akdeniz της Αττάλειας, της γης του Γαληνού, στην 2^η παγκοσμίως δημοσιευμένη μεταμόσχευση από πτωματικό δότη σε 21 χρονη με MRKU από τον καθ. Ömer Özkan, μετατράπηκε σε θαυμασμό, ενθουσιασμό, περιέργεια και πλέον ισχνή γνώση. Ο γράφων είναι ευγνώμων σε αυτούς τους ανθρώπους. Εκ των προτέρων, ζητάται η επιείκεια του αναγνώστη καθότι το να ταξιδεύεις σε ανοίκειες θάλασσες, με αέρα την καλώς νοούμενη περιέργεια-αγωνία και την επιμονή είναι απρόβλεπτη διαδικασία.

¹ Ο καθ. Mats Brännström και η ομάδα του: <https://www.gu.se/en/about/find-staff/matsbrannstrom2>

Περίληψη στα Ελληνικά – Λέξεις κλειδιά

Η μεταμόσχευση μήτρας αποτελεί ακόμη μια πειραματική αλλά και μοναδική θεραπεία της απόλυτης υπογονιμότητας μητριαίου παράγοντα. Μέχρι στιγμής έχουν διενεργηθεί μεταμοσχεύσεις από ζωντανούς και πτωματικούς δότες, σε ελάχιστα μεταμοσχευτικά κέντρα παγκοσμίως και κυρίως σε ασθενείς με Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser σύνδρομο, ασθένεια που χαρακτηρίζεται από αγενεσία της μήτρας. Βασικά βήματα της διαδικασίας είναι η διάγνωση της πλήρους υπογονιμότητας μητριαίου παράγοντα και η ένταξη στο μεταμοσχευτικό πρόγραμμα (κριτήρια επιλογής/αποκλεισμού), η ανεύρεση του κατάλληλου μοσχεύματος και η αφαίρεσή του από τη δότρια, η επεξεργασία του μοσχεύματος στο “back-table” και η άμεση μεταφορά του στη λήπτρια. Η μεταμόσχευση περιλαμβάνει αδρομερώς: τέσσερις αγγειακές αναστομώσεις, κολπο-κολπική αναστόμωση και στήριξη του μοσχεύματος στην ελάσσονα πύελο. Εν συνεχεία ακολουθούν, η ανοσοκαταστολή, η χημειοπροφύλαξη και τέλος η έναρξη προσπαθειών για επίτευξη εγκυμοσύνης μέσω τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Τα μέχρι στιγμής ερευνητικά δεδομένα, είναι αρκετά ενθαρρυντικά, ωστόσο περαιτέρω έρευνα απαιτείται για επίλυση ζητημάτων στα επιμέρους στάδια της διαδικασίας. Η μεταμόσχευση μήτρας συνοδεύεται από μια πληθώρα βιοηθικών προβληματισμών για την αρχή της ζωής, που παρά τους νέους ορίζοντες που διανοίγει, θέτει ταυτόχρονα και πολλές προκλήσεις για το μέλλον.

Λέξεις κλειδιά: μεταμόσχευση, μήτρα, υπογονιμότητα, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser σύνδρομο, Brännström, ανοσοκαταστολή, χημειοπροφύλαξη, transgender

Περίληψη στα Αγγλικά (abstract) – Key words

Uterine transplantation is experimental and the unique treatment of absolute uterine infertility factor. Nowadays, uterine transplantations have been performed from living and cadaveric donors, in a few transplant centers worldwide and mainly in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, a disease characterized by uterine agenesis. Key steps in the procedure are the diagnosis of absolute uterine infertility and inclusion in the transplant program (selection / exclusion criteria), finding the appropriate implant and removing it from the donor, the "back-table" procedure and immediate transfer to the recipient. The transplant includes: four vascular anastomoses, vaginal anastomosis and support of the graft in the minor pelvis. After the operative procedure, be followed the immunosuppression, chemoprophylaxis and finally efforts to achieve pregnancy through assisted reproductive technology (ART). The research data so far are quite encouraging; however further research is needed to resolve issues at individual stages of the process. Uterine transplantation is accompanied by a multitude of bioethical reflections on the principle of life, which, despite the new horizons opens, poses many challenges for the future.

Keywords: transplantation, uterus, infertility, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome, Brännström, immunosuppression, chemoprophylaxis, transgender

Α ΜΕΡΟΣ: ΠΡΙΝ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΗΤΡΑΣ

Περιγραφική ανατομική της μήτρας

Μακροσκοπική ανατομία

Η μήτρα είναι ένα μυώδες όργανο με παχύ τοίχωμα που βρίσκεται σε κεντρική θέση της ελάσσονος πυέλου ανάμεσα στην ουροδόχο κύστη και στο ορθό. Έχει κλίση ελαφρώς προς τα εμπρός, μήκος 7-8εκ στη σεξουαλικά ώριμη γυναίκα και μοιάζει με αποπλατυσμένο από εμπρός προς τα πίσω αχλάδι. Σύμφωνα με την εξωτερική της κατασκευή διαιρείται σε σώμα και τράχηλο.

Το σώμα της μήτρας: Τα ανώτερα δύο τρίτα του οργάνου έχουν μια αποπλατυσμένη πρόσθια επιφάνεια και μια κυρτή οπίσθια επιφάνεια που και οι δύο τους καλύπτονται από περιτόναιο. Στη σεξουαλικά ώριμη γυναίκα, ο πυθμένας της μήτρας προεξέχει πάνω από το δεξιό και το αριστερό κέρασ της μήτρας στα οποία οι σάλπιγγες ενώνονται με τη μήτρα. Η στενή μοίρα στην ένωση του σώματος της μήτρας με τον τράχηλο είναι γνωστή σαν ισθμός της μήτρας. Μπορεί στην εξωτερική της επιφάνεια του οργάνου ο ισθμός να αναγνωρίζεται σαν μια ρηχή αύλακα.

Ο τράχηλος της μήτρας: Το σχετικό λεπτότερο και στρογγυλό κατώτερο τριτημόριο της μήτρας κατευθύνεται προς τα πίσω και κάτω. Η ενδοκολεϊκή (ενδοκολπική) μοίρα του τραχήλου προβάλλει μέσα στον κολεό (κόλπο) και η υπερκολεϊκή (υπερκολπική) μοίρα του τραχήλου βρίσκεται πάνω από τον κολεό. Το κολεϊκό άκρο της κολεϊκής μοίρας του τραχήλου παρουσιάζει ένα στόμιο γνωστό ως έξω τραχηλικό στόμιο, το οποίο εμφανίζεται μπροστά από το πρόσθιο χείλος και πίσω από το οπίσθιο χείλος του τραχήλου.

Η μητρική κοιλότητα: Η σχισμοειδής μητρική κοιλότητα επενδύεται με βλεννογόνο και μοιάζει σε μετωπιαία διατομή με ανάποδο τρίγωνο με κάθε σάλπιγγα να ενώνεται με μια από τις δύο άνω γωνίες του. Η κάτω γωνία (κορυφή) του τριγώνου συνεχίζει σαν σωλήνας του ισθμού διαμέσου του έσω τραχηλικού στομίου, διατρέχει όλο τον τράχηλο και εκβάλλει με το έξω τραχηλικό στόμιο στον κολεό (κόλπο). Αυτός ο ενδοτραχηλικός σωλήνας έχει ατρακτοειδές σχήμα και η επιφάνεια του παρουσιάζει τις ονομαζόμενες φοινικοειδείς πτυχές. Ο βλεννογόνος του περιέχει ενδοτραχηλικούς αδένες, οι οποίοι παράγουν βλέννη που επιπωματίζει τον ενδοτραχηλικό σωλήνα. Η απόσταση της κοιλότητας της μήτρας από το έξω τραχηλικό στόμιο μέχρι τον πυθμένα είναι περίπου 6εκ.

Η θέση της μήτρας: Η θέση της μήτρας εξαρτάται από το περιεχόμενο των παρακείμενων κοίλων σπλάχνων (ουροδόχος κύστη και ορθό). Όταν η ουροδόχος κύστη είναι άδεια, η μήτρα σαν σύνολο γενικώς κάμπτεται προς τα εμπρός (πρόσθια έγκλιση), ενώ όταν το σώμα της κάμπτεται μπροστά προς τον τράχηλο (πρόσθια κάμψη). Ο όρος θέση είναι σχετικός μιας και αναφέρεται στη θέση της μήτρας, ορθότερα την απόκλισής της σχετικά με το μέσο οβελιαίο επίπεδο.

Μεταβολές της μήτρας ανά ηλικία

Στο νεογέννητο θήλυ η μήτρα είναι ένα σωληνώδες όργανο, το οποίο εκτείνεται πέραν της ελάσσονος πυέλου. Ο τράχηλος της μήτρας είναι σχετικά μακρός, συγκρινόμενος με το σώμα της. Το όργανο δεν λαμβάνει το τυπικό σχήμα (δίκην αχλαδιού) της ενήλικου γυναίκας, παρά μόνο όταν επέλθει η σεξουαλική ωριμότητα. Κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως η μήτρα γίνεται ελαφρώς μεγαλύτερη και πιο αγγειοβριθής, ενώ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αυξάνει σε μέγεθος έως και 10 φορές ανερχόμενη στο επιγάστριο.² Σε προχωρημένη ηλικία η μήτρα ατροφεί. Το σώμα της παραμένει σχετικά μεγαλύτερο, ενώ ο τράχηλος μικραίνει

κατά πολύ. Στη άτοκο μήτρα που δεν έχει υποστεί κοιλικό τοκετό, το έξω τραχηλικό στόμιο είναι στρογγυλό, ενώ μετά τον πρώτο κοιλικό τοκετό γίνεται σχισμοειδές και οριζόντιο.

Μικροσκοπική ανατομία της μήτρας

Στιβάδες του τοιχώματος της μήτρας

Η βλεννογόνιος στιβάδα που επενδύει την επιφάνεια της μητρικής κοιλότητας είναι γνωστή ως ενδομήτριο. Η παχύτερη στιβάδα του τοιχώματος της μήτρας είναι η ισχυρή μυϊκή στιβάδα ή μυομήτριο. Τμήμα του σώματος και του πυθμένα της μήτρας καλύπτονται από τοιχωματικό περιτόναιο (ορογόνος ή περιμήτριο). Κατά μήκος των πλάγιων χειλέων της μήτρας βρίσκεται συνδετικός ιστός (παραμήτριο). Ο συνδετικός ιστός εκατέρωθεν του τραχήλου είναι γνωστός ως παρατράχηλος.

Μικροσκοπική ανατομία του σώματος της μήτρας

Ενδομήτριο: το ενδομήτριο επενδύει εσωτερικά το σώμα της μήτρας, ύπερθεν της μυϊκής στοιβάδας του οργάνου. Περιέχει κυτταροβρίθη συνδετικό ιστό με λίγες ίνες. Το μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο του περιέχει κροσσωτά κύτταρα, καταδύεται και σχηματίζει τους σωληνώδεις αδένες του. Το ενδομήτριο διαιρείται σε δύο στιβάδες: μία λειτουργική στιβάδα, η οποία υφίσταται κυκλικές μεταβολές και μια βασική στιβάδα, η οποία δεν αποπίπτει κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας και προάγει την κυκλική αναγέννηση του ενδομητρίου.

Μυομήτριο: το μυομήτριο είναι το παχύτερο μέρος του τοιχώματος της μήτρας. Αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα, συνδετικό ιστό και αγγεία. Τρεις μυϊκές στιβάδες παρατηρούνται στο σώμα και στον πυθμένα της μήτρας, από τις οποίες η μέση στιβάδα είναι η παχύτερη. Η μέση στιβάδα έχει πλούσια αιματική παροχή που της δίνει μια σπογγώδη εμφάνιση. Τα μυϊκά της κύτταρα σχηματίζουν ένα τρισδιάστατο δίκτυο, το οποίο είναι κυρίως παράλληλο με την επιφάνεια της μήτρας. Η μέση στιβάδα είναι η κύρια στιβάδα που βοηθά να προωθηθεί το έμβρυο κατά τη διάρκεια του τοκετού. Οι έσω και έξω μυϊκές στιβάδες είναι λεπτές. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών επιτρέπει την ταχεία αύξηση του μεγέθους της μήτρας που γίνεται περίπου 7-10 φορές μεγαλύτερη από το αρχικό της μέγεθος.

Αγγείωση, νεύρωση και λεμφική αποχέτευση

Αρτηρίες

Η μήτρα αιματώνεται από τη μητριάια αρτηρία, κλάδο της έσω λαγονίου αρτηρίας. Η μητριάια αρτηρία πορεύεται στον υποπεριτοναϊκό συνδετικό ιστό πάνω από τον ουρητήρα μέχρι τη βάση του πλατέως συνδέσμου της μήτρας και φτάνει στο τοίχωμα της μήτρας πλησίον του τραχήλου. Αφού διχαστεί φέρεται κατά μήκος του πλάγιου τοιχώματος της μήτρας ως ελικοειδής ανιόν κύριος κλάδος και ως κατιούσα κολεϊκή αρτηρία. Στον πυθμένα της μήτρας, ο ανιόν κύριος κλάδος συναντάται με τον αντίστοιχο του από την αντίθετη πλευρά και χορηγούν ένα ωθητικό κλάδο, ο οποίος με τη σειρά του ενώνεται με την ωθητική αρτηρία και ένα σαλπινγικό κλάδο προς τις σάλπιγγες. [Εικόνα 1]

Φλέβες

Ένα δίκτυο από φλέβες δίχως βαλβίδες σχηματίζει το μητρικό πλέγμα γύρω από το σώμα και τον τράχηλο της μήτρας. Αποχετεύει το αίμα διαμέσου των μητριάιων φλεβών στις έσω λαγονίες φλέβες και βρίσκεται στο παραμήτριο.

Λεμφική αποχέτευση

Η λέμφος από το σώμα και τον πυθμένα της μήτρας παροχετεύεται κυρίως προς τρεις κατευθύνσεις:

- κατά μήκος του κρεμαστήρος συνδέσμου της ωθήκης προς τα λεμφογάγγλια που βρίσκονται κατά μήκος της κοιλιακής αορτής.
- κατά μήκος του στρογγυλού συνδέσμου της μήτρας προς τα επιπολής βουβωνικά λεμφογάγγλια
- διαμέσου του πλατέως συνδέσμου της μήτρας προς τα λεμφογάγγλια που βρίσκονται κατά μήκος του διχασμού της κοινής λαγονίου αρτηρίας, όπου επίσης παροχετεύουν ένα τμήμα της λέμφου του τραχήλου της μήτρας.

Επιπλέον λεμφαγγεία πορεύονται από τον τράχηλο της μήτρας προς τα τοιχωματικά λεμφογάγγλια κατά μήκος της έσω λαγονίας αρτηρίας και πίσω από τα λεμφογάγγλια της ιερής χώρας.

Νεύρα

Η αυτόνομη νεύρωση της μήτρας γίνεται διαμέσου του κάτω υπογάστριου πλέγματος (πυελικό πλέγμα) και των πυελικών σπλαχνικών νεύρων, τα οποία σχηματίζουν ένα πλέγμα που βρίσκεται πλαγίως του τραχήλου της μήτρας, με μεγάλα γαγγλιακά κύτταρα, γνωστό ως κολεομητρικό πλέγμα (γάγγλιο του Frankenhauser).

Στήριξη της μήτρας

Η ανατομική και κλινική βιβλιογραφία περιγράφει διάφορους συνδετικούς ιστούς ως «συνδέσμους» που προσφύουν τη μήτρα σε παρακείμενες δομές. Η λειτουργία τους είναι υποστηρικτική της μήτρας. Στην επίσημη ονοματολογία, αυτοί είναι γνωστοί ως ο στρογγύλος σύνδεσμος της μήτρας, ο πλατύς σύνδεσμος της μήτρας, ο ευθυμητρικός σύνδεσμος και ο ευθυμητρικός μυς. [Εικόνα 2]

Ο στρογγύλος σύνδεσμος της μήτρας άρχεται πλησίον των κεράτων της μήτρας. Περιέχει λίγα μυϊκά κύτταρα και πορεύεται διαμέσου του βουβωνικού πόρου. Απολήγει στον υποδόριο λιπώδη ιστό των μεγάλων χειλέων του αιδοίου. Προέρχεται από τη γοναδική πτυχή και είναι μια συνέχεια του κρεμαστήρα συνδέσμου της ωθήκης.

Ο πλατύς σύνδεσμος της μήτρας είναι μια περιτοναϊκή πτυχή ανάμεσα στα πλάγια χείλη της μήτρας και στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα. Περιέχει συνδετικό ιστό, αγγεία και νεύρα.

Η ευθυμητρική πτυχή είναι μια περιτοναϊκή πτυχή που αφορίζει το ευθυμητρικό κόλπωμα. Σχηματίζεται από πυκνό υποπεριτοναϊκό συνδετικό ιστό και νεύρα του αυτόνομου κάτω υπογάστριου νευρικού πλέγματος. Ο συνδετικός της ιστός αρχίζει κατά μήκος του τραχήλου και ανέρχεται στο οπισθοπλάγιο πυελικό τοίχωμα. Επίσης, είναι γνωστή και ως ευθυμητρικός σύνδεσμος ή ιερομητρικός σύνδεσμος. Υπάρχει ασυμφωνία στη βιβλιογραφία για το εάν περιέχει το λείο ευθυμητρικό μυ.

Μία ταινία, ονομαζόμενη ως καρδινικός σύνδεσμος (σύνδεσμος του Mackenrodt), περιγράφεται συχνά στην κλινική πράξη. Αποτελείται από μια πύκνωση του συνδετικού ιστού, η οποία υπονοείται ότι στερεώνει τον τράχηλο της μήτρας στο πλάγιο πυελικό τοίχωμα. Από τις παραπάνω δομές υπάρχει βιβλιογραφική ομοφωνία μόνο για τους στρογγύλους και πλατείς συνδέσμους της μήτρας. Αξίζει να σημειωθεί ότι η κύρια στήριξη της μήτρας γίνεται από τους μύες του πυελικού εδάφους και από τον κολεό παρά από τους παραπάνω περιγραφόμενους συνδέσμους.

Χειρουργική ανατομία μήτρας

Πλήρης γνώση της ανατομίας της μήτρας και της σχέσης της με γειτονικά όργανα έχει τεράστια σημασία σε κάθε χειρουργικό χειρισμό του οργάνου. Συνήθης πρακτική επιμέρους μελέτης της χειρουργικής ανατομίας ενός οργάνου-περιοχής απαιτείται σε ογκολογικές εκτομές, όπου η εις βάθος κατανόηση της πυελικής και οπισθοπεριτοναϊκής ανατομίας αποτελεί μονόδρομος. Αντιστοίχως και η μεταμοσχευτική χειρουργική προϋποθέτει αντίστοιχη γνώση του αντικειμένου για άρτιο τεχνικά και λειτουργικά αποτέλεσμα. Οι εξελισσόμενες χειρουργικές τεχνολογίες τόσο με τα προηγμένα λαπαροσκοπικά μέσα όσο και με τη χρήση της ρομποτικής τεχνολογίας, με την εξαιρετική οπτική και το τρισδιάστατο βάθος όρασης βελτίωσαν και βελτιώνουν το μέγεθος των γνώσεων και της ανατομικής αντίληψης της περιοχής.

Οντογεννητικά/ανάγγεια πλάνα και χώροι ελάσσονος πυέλου

Η ελάσσονα πύελος περιέχει αρκετούς δυνητικούς χώρους και επίπεδα συνδετικού ιστού που επιτρέπουν το ουροποιητικό, το αναπαραγωγικό και το γαστρεντερικό σύστημα να λειτουργούν ανεξάρτητα το ένα από το άλλο. Στερούνται αιμοφόρων αγγείων και νεύρων και είναι γεμάτα με χαλαρό συνδετικό ιστό, επιτρέποντας την αμβλεία ανατομή χωρίς διαταραχή αυτών των δομών. Μέσα σε αυτούς τους χώρους, διαφράγματα συνδετικού ιστού σχηματίζουν διαμερίσματα που περιορίζουν την εξάπλωση των λοιμώξεων ή των αιματωμάτων.

Η γνώση αυτών των χώρων είναι θεμελιώδης για τις περισσότερες μεγάλες χειρουργικές επεμβάσεις της πυέλου. Η εξοικείωση με αυτούς τους αγγειακούς χώρους, καθώς και οι μεταξύ τους σχέσεις, βοηθά στην αποφυγή τραυματισμού των σπλάχνων και των αγγείων, στην αποκατάσταση των φυσιολογικών ανατομικών σχέσεων σε περίπτωση παραμορφωμένης ανατομίας, στην αναδόμηση της πυέλου και στην εκτομή της πυελικής παθολογίας (π.χ. ενδομητρίωση, καρκίνος). Ιδιαίτερα στην μεταμόσχευση της μήτρας η ορθή κατανόηση αυτών των ανατομικών σχέσεων είναι θεμελιώδης.

Οι ανάγγειοι χώροι της γυναικείας πυέλου είναι οι εξής: κυστεοκολπικός, παρακυστικός, πάραορθικός, ορθοκολπικός και προϊερός χώρος. Υπάρχουν επίσης δυνητικοί χώροι εντός της πυέλου: ο πρόσθιος και οπίσθιος θύλακος (cul-de-sacs) και ο οπισθοθηβικός χώρος (χώρος του Retzius).³

Πρόσθιος και οπίσθιος θύλακος

Οι πρόσθιοι και οπίσθιοι πυελικοί θύλακες χωρίζουν τη μήτρα από την ουροδόχο κύστη και το ορθό, αντίστοιχα.

Ο πρόσθιος θύλακος είναι επίσης γνωστός ως κυστεομητρικός (vesicouterine pouch) και είναι ο χώρος μεταξύ του θόλου της ουροδόχου κύστης και της πρόσθιας επιφάνειας της μήτρας. Το περιτόναιο που βρίσκεται πάνω από τον θόλο της ουροδόχου κύστης είναι χαλαρό και επιτρέπει την διάταση της ουροδόχου κύστης, όταν αυτή πληρούται με ούρα. Αυτή η χαλαρή περιτοναϊκή πτυχή ονομάζεται κυστεομητρική πτυχή (vesicouterine fold).

➔ Κατά τη διάρκεια της κοιλιακής υστερεκτομής, η κυστεομητρική πτυχή διατέμνεται και κινητοποιείται ένας ιστικός κρημνός άνωθεν της ουροδόχου κύστεως, ώστε να προσπελαστεί ο κυστεοκολπικός χώρος και να παρασκευαστεί η ουροδόχος κύστη από το κάτω τμήμα της μήτρας και το πρόσθιο τραχηλικό τοίχωμα.

Ο οπίσθιος θύλακας (rectouterine pouch), που αναφέρεται επίσης και ως ευθυμητρικός χώρος ή χώρος του Douglas, είναι ο χώρος μεταξύ της μήτρας και του ορθού. Τα όριά του είναι ο κόλπος προσθίως, το ορθοσιγμοειδές πίσω και οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι πλευρικά.

Κύστεοκολπικός χώρος

Ο κυστικοκολπικός χώρος βρίσκεται στη μέση γραμμή.⁴ Τα όριά του είναι η κύστη έμπροσθεν, οι μίσχοι της ουροδόχου κύστεως (bladder pillars) πλάγια, και ο παρα-κολπικός χαλαρός συνδετικός ιστός (adventitia) οπισθίως. Οι μίσχοι της ουροδόχου κύστης αποτελούνται από συνδετικό ιστό και αιμοφόρα αγγεία, συγκεκριμένα τις φλέβες του κυστικού πλέγματος και του ουρητήρα, μερικούς τραχηλικούς κλάδους της μητριάας αρτηρίας εμπρόσθια και ισχυρό συνδετικό ιστό του πλάγιου τραχηλικού συνδέσμου (στην βιβλιογραφία συναντάται και ως cardinal ή Mackenrodt's ligament).³

➔ Κατά τη διάρκεια της κοιλιακής υστερεκτομής, για την ανατομή της ουροδόχου κύστης από το κάτω τμήμα της μήτρας και τον πρόσθιο τμήμα του τραχήλου, η απότομη ανατομή στη μεσαία γραμμή μεταξύ των μίσχων της ουροδόχου κύστης θα αποκαλύψει ένα χαλαρό ανάγγειο συνδετικό ιστό, υποδεικνύοντας την ορθή κατεύθυνση της χειρουργικής παρασκευής. Η απόκλιση/ πλευρική στροφή της χειρουργικής παρασκευής μπορεί να οδηγήσει σε αιμορραγία από τους μίσχους της ουροδόχου κύστης.³

Οπισθοηβικός χώρος

Ο οπισθοηβικός χώρος, που ονομάζεται επίσης χώρος του Retzius, είναι ένας δυνητικός χώρος μεταξύ της ουροδόχου κύστης και του ηβικού οστού. Περιορίζεται από το ηβικό οστό, το περιτόναιο και τους μυς του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος. Τα πλευρικά του σύνορα είναι η τοξοειδής πυελική περιτονία (arcus tendineus fascia) και οι ισχιακές αγκάθες.⁵

Μέσα στον οπισθοηβικό χώρο βρίσκεται η ραχιαία κλειτοριδική νευροαγγειακή δέσμη, που βρίσκεται στη μέση γραμμή, και η νευροαγγειακή δέσμη του θυροειδούς τμήματος, που βρίσκεται πλευρικά καθώς εισέρχεται στο θυροειδές κανάλι. Σε ορισμένες γυναίκες, μια βοηθητική θυροειδική αρτηρία αναδύεται από την έξω λαγόνια αρτηρία και διατρέχει το ηβικό οστό. Ο πλάγιος χώρος στο αυχένα της ουροδόχου κύστεως και στην ουρήθρα περιέχει νεύρα που νευρώνουν την ουροδόχο κύστη και την ουρήθρα, καθώς και ένα φλεβικό πλέγμα (φλεβικό πλέγμα του Santorini) που μπορεί να αιμορραγήσει με την τοποθέτηση ραμμάτων στην περιοχή.³

Παρα-κυστικός χώρος

Οι παρακυστικοί χώροι βρίσκονται αμφοτερόπλευρα έμπροσθεν των πλάγιων τραχηλικών συνδέσμων. Τα όριά τους είναι οι μίσχοι της ουροδόχου κύστης προς τα έσω, οι μύες του έσω θυροειδούς και του προσαγωγού και το πλάγιο πυελικό τοίχωμα πλευρικά, και ο ομφαλικός σύνδεσμος άνωθεν. Αυτός ο χώρος βρίσκεται εντός του χώρου του Retzius.³

Παρα-ορθικός χώρος

Οι παραορθικοί χώροι βρίσκονται εκατέρωθεν των πλάγιων τραχηλικών συνδέσμων. Τα όρια του παραορθικού χώρου καθορίζονται από τον πλάγιο τραχηλικό σύνδεσμο, από το ορθό, οπισθίως από τον ιερό οστό, και πλευρικά από την έξω λαγόνια αρτηρία ή το πυελικό πλευρικό τοίχωμα.³

Ορθοκολπικός χώρος

Ο ορθοκολπικός χώρος ξεκινά ουραίως στο ανώτερο όριο του περινεϊκού σώματος (2 έως 3 cm πάνω από τον υμενικό δακτύλιο(hymenal ring)) και εκτείνεται προς τα άνω μεταξύ του οπίσθιου κόλπου και του ορθού μέσω του οπίσθιου θύλακα.⁶ Το πιο κεφαλικό του όριο είναι

ο οπίσθιος θύλακος ακριβώς κατώτερο από τον τράχηλο. Περιέχει χαλαρό συνδετικό ιστό που μπορεί να παρασκευαστεί αναίμακτα.³

Πλήρη υπογονιμότητα μητριάου παράγοντα & μεταμόσχευση μήτρας

Ο απόλυτος μητριάος παράγων υπογονιμότητας (AUF, Absolute uterine factor infertility) είναι ένας ιατρικός όρος που χρησιμοποιείται για να περιγράψει τις γυναίκες που δεν μπορούν να κυοφορήσουν λόγω απουσίας μήτρας ή παρουσία μήτρας με δυσλειτουργικές διαταραχές (ανατομικές, φυσιολογίας). Αιτίες του AUF μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε εκ γενετής-συγγενείς διαταραχές όπως το σύνδρομο Mayer–Rokitansky–Kuster–Hauser και επίκτητες διαταραχές όπως το σύνδρομο Asherman, η μαιευτική υστερεκτομή, καλοήθεις και κακοήθεις παθήσεις της μήτρας. Ο επιπολασμός της νόσου καταγράφεται σε μια ανά 500 γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Μαθηματικά μοντέλα πρόβλεψης υπολογίζουν περισσότερες από 12.000 πληττόμενες γυναίκες στο Ηνωμένο Βασίλειο και 150.000 γυναίκες στην Ευρώπη. Παρόλο που η επίπτωση της νόσου δεν είναι επακριβώς γνωστή, το ποσοστό αυτών των γυναικών που επιθυμούν αποκατάσταση της γονιμότητάς τους με μεταμόσχευση μήτρας παραμένει εντελώς άγνωστο.⁷ Οι τρέχουσες επιλογές για την πρόσβαση στη μητρότητα περιλαμβάνουν την υιοθεσία ή την παρένθετη μητέρα, και οι δύο συνδέονται με ηθικές δυσκολίες εκτός από περίπλοκους νομικούς, οικονομικούς και θρησκευτικούς παράγοντες. Το γεγονός ότι η παρένθετη μητρότητα απαγορεύεται σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ιταλίας, της Γερμανίας, του Πακιστάν και της Σαουδικής Αραβίας, υποδηλώνει τις δυσκολίες που αντιμετωπίζουν τέτοιες γυναίκες να αποκτήσουν παιδιά.⁸ Η μεταμόσχευση μήτρας (Uterus Transplantation, UTx) μπορεί να ξεπεράσει πολλές από αυτές τις δυσκολίες και θα μπορούσε να γίνει μια ρεαλιστική μελλοντική επιλογή θεραπείας για το AUF.⁹

Υπάρχουν επίσης ορισμένες ανωμαλίες της μήτρας, η παρουσία των οποίων μπορεί να προκαλέσει ένα φάσμα στειρότητας ή υπογονιμότητας, αν και είναι δύσκολο να αποδειχθεί ότι μια τέτοια μη φυσιολογική μήτρα είναι η κύρια αιτία υπογονιμότητας σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση. Η ομάδα αναφέρεται ως σχετικός μητριάος παράγοντας υπογονιμότητας (relative uterine factor infertility, RUF). Οι ασθενείς που ανήκουν στην ομάδα RUF μπορεί συχνά να επωφεληθούν από άλλες καθιερωμένες ιατρικές ή χειρουργικές θεραπείες και η μεταμόσχευση μήτρας θα πρέπει να θεωρείται ως η τελευταία λύση μόνο όταν όλες οι άλλες θεραπευτικές επιλογές έχουν αποτύχει. Οι γυναίκες που στερούνται ανατομικής μήτρας ανήκουν φυσικά στην ομάδα AUF. Οι γυναίκες με ανατομική μήτρα θεωρούνται ότι έχουν RUF.

AUF: Απόλυτος μητριάος παράγοντας υπογονιμότητας

Η υστερεκτομή κατά τη αναπαραγωγική ηλικία είναι η πιο διαδεδομένη αιτία υπογονιμότητας της μήτρας. Είναι η πιο συχνή γυναικολογική χειρουργική επέμβαση με περίπου 600.000 επεμβάσεις ετησίως που πραγματοποιούνται στις ΗΠΑ, με περισσότερο από το 40% αυτών των ασθενών να είναι κάτω των 44 ετών.¹⁰ Υπάρχουν πολλές αιτίες που απαιτούν υστερεκτομή σε αναπαραγωγική ηλικία. Αυτές περιγράφονται παρακάτω.

Νεοπλασίες της μήτρας

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι σε παγκόσμιο επίπεδο η πιο κοινή κακοήθεια του γυναικείου γεννητικού συστήματος. Σχετίζεται ισχυρά με μόλυνση από στελέχη του ογκογόνου ιού των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV).¹¹ Παρά τα τρέχοντα προγράμματα ελέγχου, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας επηρεάζει ένα μεγάλο ποσοστό γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Αναφέρεται ότι περισσότερο από το 30% των ασθενών με καρκίνο

του τραχήλου της μήτρας διαγιγνώσκονται πριν από την ηλικία των 40 ετών.¹² Η χειρουργική θεραπεία του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας περιορίζεται στα αρχικά στάδια (μέχρι το στάδιο ΙΙΑ). Οι ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα του τραχήλου με μέγεθος <2 cm και με βάθος διήθησης <10 mm μπορούν να επωφεληθούν από χειρουργικές επεμβάσεις που διατηρούν τη γονιμότητα, όπως η κολπική τραχηλεκτομή¹³ ή κοιλιακή τραχηλεκτομή¹⁴, αλλά για ασθενείς με πιο προχωρημένη νόσο, η θεραπεία της κακοήθειας τους είναι ριζική υστερεκτομή, συμπεριλαμβανομένης της μήτρας, των παραμέτρων και των πυελικών λεμφαδένων.

Άλλες κακοήθειες της μήτρας, όπως το σάρκωμα ή ο καρκίνος του ενδομητρίου, είναι πολύ σπάνιες κατά την αναπαραγωγική περίοδο και αντιπροσωπεύουν λιγότερο από το 3% των κακοηθειών της μήτρας σε γυναίκες κάτω των 40 ετών.¹⁵

Περιγεννητική υστερεκτομή

Η συχνότητα της υστερεκτομής σε συνδυασμό με τη γέννηση (είτε κολπικός τοκετός είτε καισαρική τομή) είναι περίπου 5 στους 10.000 τοκετούς.¹⁶ Επίσης, η καισαρική τομή είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για επείγουσα- «μαιευτική» υστερεκτομή.¹⁷ Παρόλο που τα ποσοστά υστερεκτομής κατά τον τοκετό έχουν μειωθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία, τα ποσοστά της καισαρικής τομής έχουν αυξηθεί, και ως εκ τούτου ο συνολικός αριθμός περιγεννητικών υστερεκτομών παραμένει σχετικά σταθερός.¹⁷

Μυώματα που οδηγούν σε υστερεκτομή

Τα μυώματα, γνωστά και ως ινομυώματα, είναι καλοήθεις όγκοι του μυϊκού στρώματος της μήτρας. Περίπου το 1% όλων των γυναικών μεταξύ 30 και 34 ετών και περίπου το 2,5% αυτών μεταξύ 35 και 39 ετών, υποβάλλονται σε υστερεκτομή λόγω ινομυωμάτων.¹⁸

Σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH)

Το σύνδρομο MRKH χαρακτηρίζεται από την απουσία μήτρας ή την ύπαρξη στοιχειώδους υποτυπώματος μήτρας και βρίσκεται πάντα σε συνδυασμό με την απουσία των δύο τρίτων (άνωθεν του υμενικού δακτυλίου) του κόλπου. Το σύνδρομο MRKH αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 3% όλων των δυσπλασιών του πόρων του Müllerian¹⁹ και ο επιπολασμός του στο γυναικείο πληθυσμό καταγράφεται σε 1: 4500 γυναίκες.²⁰

RUFI: Σχετικός παράγοντας μητριαίας υπογονιμότητας

Βλάβη από ακτινοβολία

Η ακτινοθεραπεία, χορηγούμενη είτε ως ολική ακτινοβολία του σώματος είτε ως τοπική ακτινοβολία στην πύελο, προκαλεί σημαντική (περίπου 60%) μείωση του όγκου της μήτρας, και αυτή η μείωση είναι μη αναστρέψιμη.²¹ Αυτό έχει ως αποτέλεσμα αυξημένο ποσοστό αποβολών και απώλεια όψιμης εγκυμοσύνης.²² Εκτός από τις προαναφερθείσες επιδράσεις της ακτινοβολίας στη μήτρα, πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι οι δόσεις ακτινοβολίας ακόμη και σε χαμηλές δόσεις όσο των 5 Gy στις ωοθήκες θέτουν σε κίνδυνο τη λειτουργία των γονάδων στις περισσότερες γυναίκες.²³ Επομένως, η μητρότητα σε αυτήν την ομάδα ασθενών θα μπορούσε να επιτευχθεί μόνο εάν μια τεχνική διατήρησης της γονιμότητας, με κρυσσοσυντήρηση ωοθηκών/ωοκυττάρων/εμβρύων, είχε πραγματοποιηθεί πριν από την ακτινοθεραπεία.²⁴

Λειομυώματα που δεν απαιτούν υστερεκτομή

Ο επιπολασμός του λειομυωμάτων σε στειρές γυναίκες είναι πολύ υψηλότερος από το προαναφερθέν 8% του γενικού πληθυσμού των γυναικών στην ηλικία των 33-40 ετών. Σε μια μελέτη που περιελάμβανε ασθενείς που υποβάλλονταν σε εξωσωματική γονιμοποίηση, η

συχνότητα εμφάνισης λειομυμάτων κατά τη διάρκεια ενός έτους παρατήρησης ήταν 26,7%.²⁵ Σε γενικές γραμμές, είναι αποδεκτό ότι ένα υπο-ορογόσιο λειομύωμα δεν επηρεάζει την κύηση, ενώ τα υποβλεννογόνια ή ενδομυϊκά λειομύματα, τα τελευταία όταν προβάλλουν στην ενδομήτρια κοιλότητα, σχετίζονται με μειωμένα ποσοστά εμφύτευσης και εγκυμοσύνης.²⁶ Όταν ένα λειομύωμα είναι ενδομυϊκό και δεν παραμορφώνει την ενδομήτρια κοιλότητα, φαίνεται να έχει μία ήπια αρνητική επίδραση στη γονιμότητα. Αυτό επαληθεύτηκε σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση που έδειξε ποσοστό της τάξης του 21% σχετικής μείωσης του ποσοστού ζωντανών γεννήσεων σε γυναίκες με ενδομυϊκά λειομύματα που δεν παραμορφώνουν την ενδομήτρια κοιλότητα σε σύγκριση με γυναίκες χωρίς λειομύματα (RR, 0.79; 95% CI, 0.70-0.88), και αυτό το αποτέλεσμα παρέμεινε ακόμη και όταν στην ανάλυση συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες υψηλής ποιότητας (τυχαιοποιημένες τουλάχιστον)(RR, 0.60; 95% CI, 0.41-0.87).²⁷

Οι ασθενείς που παραμένουν υπογονίμοι παρά τη μυοματεκτομή, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που έχουν υποβληθεί σε υστερεκτομή λόγω μεγάλου συμπτωματικού λειομύματος, ανήκουν στην ομάδα των ασθενών με θεραπευτική ένδειξη για μεταμόσχευση μήτρας.

Σύνδρομο Asherman

Το σύνδρομο Asherman, γνωστό και ως ενδομήτριες συμφύσεις (intrauterine adhesions, IUA), χαρακτηρίζεται από την παρουσία συμφύσεων στην ενδομήτρια κοιλότητα ως αποτέλεσμα προηγούμενης βλάβης που προκλήθηκε από διάφορους παράγοντες. Ο επιπολασμός του συνδρόμου είναι περίπου 1,5% μεταξύ των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας.²⁸ Συνδέεται με ποσοστό αποβολών περίπου 40% και προκαλεί στειρότητα σε περίπου 50% των γυναικών.²⁹ Το σύνδρομο Asherman είναι συνήθως δευτερογενές σε σχέση με την ενδομητρίτιδα, τους χειρουργικούς χειρισμούς κατά τη διάρκεια της διακοπής της κύησης ή κατά την περίοδο μετά τον τοκετό ή με υστεροσκοπικές τεχνικές.³⁰ Η θεραπεία εκλογής για ενδομήτριες συμφύσεις είναι η υστεροσκοπική συμφυσιόλυση που μπορεί να θεραπεύσει αποτελεσματικά τη στειρότητα σε ήπιες, μέτριες και σοβαρές IUA με ποσοστά 90%, 70% και 30%, αντίστοιχα.³¹

Συγγενείς δυσπλασίες της μήτρας (εξαιρουόμενου του MRKH) και μητριαία υπογονιμότητα

Οι συγγενείς δυσπλασίες της μήτρας εμφανίζονται λόγω διαταραχών κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής στον σχηματισμό, την ανάπτυξη ή τη σύντηξη των πόρων του Müller (παραμεσονεφρικοί).

Οι δυσπλασίες των πόρων του Müller μπορεί να προκαλέσουν στειρότητα και επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο δυσμενών μαιευτικών και περιγεννητικών εκβάσεων.³² Εκτιμάται ότι ο επιπολασμός των δυσπλασιών της μήτρας στον γενικό πληθυσμό είναι περίπου 5–6,7%, αριθμός που προσεγγίζει το αντίστοιχο ποσοστό του στείρου πληθυσμού (7,3%).³³ Αυτό συνεπάγεται ότι η πλειοψηφία αυτών των δυσπλασιών έχουν αρνητικό αντίκτυπο στη γονιμότητα, με πιο εμφανές παράδειγμα το μερικό διάφραγμα της μήτρας, το οποίο είναι χειρουργικά διορθώσιμο.

Από την άλλη πλευρά, λιγότερο διαδεδομένες αλλά πιο σοβαρές μορφές δυσπλασιών της μήτρας, όπως το σύνδρομο MRKH, η υποπλαστική μήτρα, η μονόκερη μήτρα, η μήτρα με πλήρες διάφραγμα και η δίδελφη μήτρα μπορεί να έχουν σημαντικές αρνητικές επιπτώσεις στη γονιμότητα. Ο επιπολασμός των προαναφερθέντων καταστάσεων αυξάνεται στο 16,7% σε γυναίκες με επαναλαμβανόμενη αποβολή.³³

Παρακάτω περιγράφονται ανά φθίνοντα επιπολασμό, οι πιο συχνές μορφές δυσπλασιών της μήτρας:

— Η *διαφραγματική* μήτρα είναι ο πιο διαδεδομένος τύπος δομικής συγγενούς ανωμαλίας της μήτρας μεταξύ των στείρων γυναικών.³³ Αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 30% όλων των δυσπλασιών της μήτρας και είναι αποτέλεσμα ατελούς απορρόφησης των κεντρικών τμημάτων των δύο συγχωνευμένων πόρων του Müller. Η αυτόματη αποβολή συμβαίνει σε περίπου 80% των κυήσεων σε μη θεραπεύσιμες περιπτώσεις.³⁴ Ωστόσο, η υστεροσκοπική εκτομή είναι μια αποτελεσματική θεραπεία της διαφραγματικής μήτρας και αυτή η παρέμβαση μειώνει σημαντικά το ποσοστό αποβολών.³⁴

— Η *δίκερος* μήτρα προκαλείται από την απουσία σύντηξης των δύο πόρων Müller. Αποτελεί το 25% όλων των δυσπλασιών της μήτρας.¹⁹ Το ποσοστό αυτόματων αποβολών μεταξύ γυναικών με δίκερο μήτρα είναι περίπου 35%. Η κοιλιακή μητροπλαστική μπορεί να οδηγήσει σε ποσοστό ζωντανών γεννήσεων 82% σε γυναίκες με προηγούμενες αποβολές³⁵, αν και αυτή η χειρουργική επέμβαση συνεπάγεται υψηλότερο κίνδυνο ρήξης μήτρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Υπάρχουν επίσης σειρές στη βιβλιογραφία στις οποίες παρόμοια αναπαραγωγικά αποτελέσματα έχουν καταγραφεί σε γυναίκες με διπλή μήτρα που υποβάλλονται σε θεραπεία με μητροπλαστική σε σύγκριση με εκείνες χωρίς χειρουργική επέμβαση.³⁶

— Οι *μονόκεροι* και οι *δίδελφες* μήτρες περιλαμβάνουν μαζί περίπου το 20% των δυσπλασιών της μήτρας.¹⁹ Η διαταραγμένη ανάπτυξη ενός από τους πόρους του Müller μπορεί να οδηγήσει στη μονόκερη μήτρα, με ή χωρίς ένα ετερόπλευρο υποτυπώδες κέρασ μήτρας. Η πλήρης αποτυχία της σύντηξης των πόρων του Müller έχει ως αποτέλεσμα τη δίδελφη μήτρα, δηλαδή δύο ξεχωριστά κέρατα της μήτρας χωρίς κοινή κοιλότητα. Το κοινό χαρακτηριστικό αυτών των δύο οντοτήτων είναι ότι μια δεδομένη κοιλότητα της μήτρας (μία στην περίπτωση της μονόκερης μήτρας και δύο στην περίπτωση της δίδελφης μήτρας) έχει συνήθως μικρότερο μέγεθος σε σύγκριση με μια κανονική μήτρα, με αυξημένο ποσοστό αποβολών 30% και μειωμένο ποσοστό ζωντανών γεννήσεων κατά 50%.¹⁹ Η χειρουργική επέμβαση δεν φαίνεται να βελτιώνει τις πιθανότητες εγκυμοσύνης στις μονόκερες/δίδελφες μήτρες.³⁷ Έτσι, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των ασθενών δεν είναι σε θέση να φέρουν εις πέρας μια εγκυμοσύνη στο τρίτο τρίμηνο.

— Η μήτρα σε *σχήμα T* και η *υποπλαστική* μήτρα είναι δύο σπάνιες μορφές δυσπλασίας της μήτρας. Η μήτρα σε σχήμα T προκαλείται κυρίως από έκθεση σε diethylstilbestol (DES) κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής, ενώ η υποπλαστική μήτρα συνδέεται συνήθως με μη φυσιολογικούς καρυότυπους (π.χ. σύνδρομο Turner) ή γενετικές ανωμαλίες όπως το σύνδρομο Swyer. Τα ποσοστά ζωντανών γεννήσεων σε αυτές τις γυναίκες κυμαίνονται από 2 έως 21%.²⁶

Λειτουργική δυσλειτουργία της μήτρας

Η ενδομητρική δεκτικότητα είναι μια παροδική κατάσταση του ενδομητρίου που το καθιστά κατάλληλο ή μη για προσκόλληση της βλαστοκύστης, ξεκινώντας τη διαδικασία της εμφύτευσης.²⁶ Το ανθρώπινο ενδομήτριο είναι δεκτικό στην εμφύτευση εμβρύου κατά τη διάρκεια ενός στενού χρονικού διαστήματος του εμμηνορρυσιακού κύκλου που αναφέρεται ως παράθυρο εμφύτευσης. Το παράθυρο εμφύτευσης στους ανθρώπους συνήθως εμφανίζεται 3-7 ημέρες μετά την αύξηση της προγεστερόνης, η οποία αντιστοιχεί στην 5^η-7^η ημέρα μετά την αύξηση της LH.³⁸ Είναι γνωστό ότι το παράθυρο γονιμότητας μπορεί να μετατοπιστεί, προκαλώντας ασυμφωνία μεταξύ του αναπτυξιακού σταδίου του εμβρύου και

της δεκτικότητας του ενδομήτριου και οδηγώντας έτσι σε υπογονιμότητα. Στον τομέα της εξωσωματικής γονιμοποίησης, η εμβρυομεταφορά που πραγματοποιείται εκτός του παραθύρου γονιμότητας δεν ευνοεί την εμφύτευση και την ανάπτυξη της εγκυμοσύνης. Σήμερα, τα διαγνωστικά εργαλεία παρέχουν ένα ευρύ προφίλ έκφρασης του ενδομήτριου και η εξατομικευμένη εμβρυομεταφορά σε έναν δεδομένο ασθενή είναι πλέον δυνατή. Παρ'όλα αυτά, παρά τη χρήση αυτών των εργαλείων, το 25% των ασθενών παραμένει στείρο.³⁹

Στον

Πίνακας 2 καταγράφονται τα κύρια αίτια υπογονιμότητας που δυνητικά θα μπορούσαν να «συναντήσουν» θεραπευτικά, σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό τη μεταμόσχευση μήτρας, καταγράφεται ο αντίστοιχος επιπολασμός τους, κατά κύριο λόγο τα ποσοστά αναφέρονται σε στατιστικά από τον αμερικανικό πληθυσμό και το αντίστοιχο ποσοστό υπογονιμότητας που αυτά προκαλούν.

Τα πρώτα βήματα

Η ιδέα της μεταμόσχευσης μήτρας θεωρήθηκε αρχικά, τη δεκαετία του 1960, ως θεραπεία της υπογονιμότητας σαλπινγικού παράγοντα. Ωστόσο, η πρόοδος ήταν βραχύβια μετά την ταχεία ανάπτυξη και εξέλιξη των τεχνικών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, που ουσιαστικά επέλυσε το πρόβλημα. Η έρευνα στη συνέχεια επικεντρώθηκε στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, ενώ άλλες ειδικότητες ανέπτυξαν τεχνικές μεταμόσχευσης οργάνων που προορίζονται για επεμβάσεις διάσωσης όπου άλλες μέθοδοι θεραπείας αποδείχθηκαν ανεπιτυχείς. Τα τελευταία χρόνια, η μεταμοσχευτική χειρουργική έχει προχωρήσει ώστε να περιλαμβάνει και μεθόδους βελτίωσης της ποιότητας ζωής, όπως μεταμοσχεύσεις προσώπου και χεριών. Το 1997, η έννοια της μεταμόσχευσης μήτρας επανεξετάστηκε κατά την ανάπτυξη της ριζικής κοιλιακής τραχηλεκτομής για πρώιμο καρκίνο του τραχήλου. Κατά την ανάπτυξη αυτής της διαδικασίας κατέστη σαφές ότι η μήτρα παρέμεινε βιώσιμη όταν τροφοδοτείται από δύο μόνο μητριαία αγγεία και δεν χάνει την αναπαραγωγική της δυνατότητα.^{40,41}

Στις 6 Απριλίου 2000, έγινε η πρώτη απόπειρα ανθρώπινης μεταμόσχευσης μήτρας σε 26χρονη γυναίκα που είχε υποβληθεί σε μαιευτική υστερεκτομή σε ηλικία 20 ετών, από 46χρονη ζώσα δότρια στο Transplant Unit, King Fahad Hospital and Research Center, στη Τζέντα της Σαουδικής Αραβίας.⁴² Χρησιμοποιήθηκε ένα μόσχευμα υστερεκτομής και φλεβικά μοσχεύματα σαφηνούς από τη λήπτρια. Παρά την τεχνικά άρτια μεταμοσχευτική διαδικασία, το μόσχευμα απορρίφθηκε μετά από 99 ημέρες από οξεία αγγειακή θρόμβωση, την οποία οι συγγραφείς απέδωσαν σε «ανεπαρκή υποστήριξη της δομής της μήτρας, η οποία οδήγησε σε πιθανό στραγγαλισμό των συνδεδεμένων αγγειακών μοσχευμάτων και κατά συνέπεια σε ισχαιμία και νέκρωση».⁴² Αυτό ενίσχυσε την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα κυρίως σε πειραματικές μελέτες ζωικών μοντέλων για την καλύτερη κατανόηση λειτουργικών, ανατομικών, ανοσολογικών και ζητημάτων γονιμότητας πτυχών της μεταμόσχευσης μήτρας. Ερευνητικές ομάδες από το Ηνωμένο Βασίλειο, τις ΗΠΑ και την Σουηδία δημοσίευσαν πειραματικές σειρές σε αρουραίους⁴³, ποντίκια⁴⁴, πρωτεύοντα θηλαστικά⁴⁵ και πρόβατα⁴⁶ δια φωτίζοντας πτυχές της μεταμοσχευτικής διαδικασίας.

Η δεύτερη μεταμόσχευση μήτρας πραγματοποιήθηκε το 2011 στην Τουρκία σε 23χρονη με σύνδρομο Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser (πλήρης αγενεσία μήτρας), από πτωματικό δότη.⁴⁷ Παρόλο που το μόσχευμα παρέμεινε βιώσιμο, δεν ολοκληρώθηκε επιτυχής κύηση παρά τις δύο πρώιμες αποβολές και πολλές περαιτέρω προσπάθειες εξωσωματικής γονιμοποίησης. Έκτοτε, η σουηδική ομάδα, με επικεφαλής τον καθηγητή Mats Brännström, πραγματοποίησε εννέα μεταμοσχεύσεις μήτρας σε γυναίκες, χρησιμοποιώντας ζωντανούς δότες.⁴⁸ Τον Σεπτέμβριο του 2014 καταγράφηκε η πρώτη ζωντανή γέννηση από μεταμοσχευμένη μήτρα, σηματοδοτώντας μια νέα προοπτική στις γυναίκες με AUF1. Η 35χρονη με σύνδρομο MRKH έλαβε μητριαίο μόσχευμα από 61χρονη ζώσα δότρια στο Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden και μετά από ένα χρόνο γέννησε στην 31^η εβδομάδα κύησης ένα πρόωπο άρρεν νεογνό 1775γρ, που έλαβε το όνομα Vincent (ενν. «Νικητής»)^{49,50}. Το θαυμαστό αυτό επίτευγμα ανέδειξε και την περαιτέρω αναπαραγωγική δυνατότητα της μετεμμηνοπαυσιακής μήτρας να επανέλθει στη γονιμότητα.⁵⁰ Η πρώτη

μεταμόσχευση μήτρας στις ΗΠΑ έλαβε χώρα το Νοέμβριο του 2017⁵¹, τον Απρίλιο και τον Ιούνιο του 2016 από ζώντες και πτωματικούς, αντίστοιχα, στην Τσεχία⁵², ενώ το Δεκέμβριο του 2018 στην Βραζιλία από 45χρονη πτωματική δότρια⁵³ ακολούθησαν τον Αύγουστο 2019 μεταμοσχευτική ομάδα στη Γερμανία από ζώντα δότη⁵⁴ και στην Ινδία από ζώντες δότες.^{55,56}

Βασική (συνήθης) διαδικασία μεταμόσχευσης μήτρας- Κριτήρια επιλογής

Η μεταμόσχευση μήτρας συνεχίζει να αποτελεί μια πειραματική διαδικασία, που εξελίσσεται και τελειοποιείται με βάση τις όλο και περισσότερες αποκτηθείσες γνώσεις που προκύπτουν. Αφότου έχουν ικανοποιηθεί τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού των εμπλεκόμενων μερών (δότρια και λήπτρια), η διαδικασία ξεκινά με το σκέλος της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και τη δημιουργία και κρυοκατάψυξη των γονιμοποιημένων ωαρίων από τη λήπτρια και το γενετικό πατέρα του εμβρύου. Εν συνεχεία, ακολουθεί η λήψη του μοσχεύματος (ριζική υστερεκτομή) από τη δότρια και μεταμόσχευση αυτού στη λήπτρια. Με την πάροδο ενός διαστήματος τουλάχιστον 6 με 12 μηνών, ανοσοκαταστολής της λήπτριας, γίνεται εμβρυομεταφορά- επιβεβαίωση της κύησης- στενή παρακολούθηση ως επί κύησης αυξημένου κινδύνου και τοκετό με καισαρική τομή. Η μεταμοσχευμένη μήτρα εν τέλει αφαιρείται είτε κατά τη διάρκεια του τοκετού είτε λίγο αργότερα, ώστε να σταματήσει η ανοσοκατασταλτική αγωγή και η αποφυγή των κινδύνων που αυτή ελλοχεύει (νεφροτοξικότητα, αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης νεοπλασίας). Υποστηρίζεται, αν και δεν έχει εφαρμοστεί ποτέ, και η μη χειρουργική αφαίρεση της μήτρας με ταυτόχρονη διακοπή της ανοσοκαταστολής και ατροφίας του μοσχεύματος. Στην Εικόνα 3 απεικονίζονται τα βασικά βήματα από τη μεταμόσχευση έως την απομάκρυνση του μοσχεύματος.⁵⁷

Επιλογή ληπτριών μητριαίου μοσχεύματος

Η μεταμόσχευση μήτρας πραγματοποιήθηκε με επιτυχία σε πολλά μεταμοσχευτικά κέντρα παγκοσμίως, χρησιμοποιώντας ζωντανούς και νεκρούς δότες. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την αποτυχία του μοσχεύματος σχετίζονται κυρίως με τα χαρακτηριστικά της δότριας. Ωστόσο, η επιλογή της καταλληλότητας των υποψήφιων ληπτριών είναι επίσης πιθανό να επηρεάσει την επιτυχία, ιδιαίτερα τη μετεγχειρητική ανάρρωση, την ανεκτικότητα στην ανοσοκαταστολή και τους παράγοντες κινδύνου για μαιευτικές επιπλοκές, όπως η προεκλαμψία, που μπορούν να επηρεάσουν τόσο το κύημα όσο και την λήπτρια του μητριαίου μοσχεύματος. Συσσωρευμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές με πρωτοπόρα της Σουηδική ομάδα με επικεφαλή τον Mats Brännström (ζώντες δότες)⁷, των ΗΠΑ (πτωματικοί δότες) (Cleveland)⁵⁸, της Τσεχικής Δημοκρατίας (πτωματικοί και ζώντες δότες)⁵², της Γερμανίας (ζώντες δότες)⁵⁴ και της Ινδίας (ζώντες δότες)^{55,56} έχουν εντοπίσει διάφορες παραλλαγές στα χαρακτηριστικά των ληπτριών που μπορεί να επηρεάσουν τα αποτελέσματα της μεταμοσχευτικής διαδικασίας.

Ηλικία και συνήθειες

Ελάχιστες διαφορές παρατηρούνται στις δημοσιευμένες δοκιμές τόσο για την ηλικία (εύρος 28-36 ετών) όσο και για τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ, εύρος 20,9-23,9 kg/m²) των ληπτριών. Επισημαίνεται ωστόσο, ότι το κατώτερο όσο και το ανώτερο ηλικιακό όριο είναι σημαντικά στην επιλογή των ληπτριών. Οι τρέχουσες συστάσεις που βασίζονται σε υπάρχοντα δεδομένα είναι οι λήπτριες να είναι τουλάχιστον 20 ετών και ανώτατο ηλικιακό όριο τα 38 έτη.^{54,51,50} Αυτή η ηλικιακή ομάδα αυξάνει την πιθανότητα για βέλτιστη κατάσταση υγείας και μειωμένες πιθανότητες μετεγχειρητικών επιπλοκών. Επιπλέον, εξασφαλίζεται μεγαλύτερη πιθανότητα ωθητικής επάρκειας με δυνατότητα απόκτησης

μεγάλου αριθμού εμβρύων υψηλής ποιότητας. Ωστόσο, έχει μεγάλη σημασία να ληφθεί υπόψη η χρονική οικονομία της όλης διαδικασίας καθότι εάν μια ασθενής στο ανώτατο όριο ηλικίας περί τα 38 έτη υποβληθεί σε μεταμόσχευση μήτρας, μια πιθανή δεύτερη εγκυμοσύνη θα μπορούσε να ξεπερνά την ηλικία των 42-43 ετών, και αυτή είναι μια κύηση αυξημένου κινδύνου, πέραν του μεταμοσχευτικού παράγοντα, που επιπρόσθετα υπάρχει.

Το ανώτερο όριο του BMI για τις λήπτριες ήταν γενικά 28 (kg/m²) πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ενδέχεται να απαιτηθεί από τις υποψήφιες λήπτριες να ελαττώσουν το σωματικό τους βάρος πριν την έναρξη στην μεταμοσχευτική διαδικασία ώστε να πληρούν τα κριτήρια επιλογής. Η λήπτρια είναι κατά προτίμηση μη καπνίστρια (ισοβίως-δεν έχει καπνίσει ποτέ στη ζωή της) και θα πρέπει να είναι απαλλαγμένη από τρέχουσα ή προηγούμενη κατάχρηση αλκοόλ ή άλλων παράνομων ουσιών. Εκτός από τα αυξημένα ποσοστά επιπλοκών, το κάπνισμα επηρεάζει πολύ την ποιότητα των αρτηριακών δομών και αυξάνει τον κίνδυνο αγγειακής αποτυχίας του μοσχεύματος, όπως είναι καλά γνωστό στη μεταμόσχευση νεφρού.⁵⁹ Υπάρχει επίσης μια καλά τεκμηριωμένη συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και των κακών νεογνικών αποτελεσμάτων.⁶⁰

Ανατομικό υπόστρωμα

Επί του παρόντος, η μεταμόσχευση μήτρας έχει πραγματοποιηθεί μόνο σε γονοτυπικώς θηλυκά άτομα με απόλυτο μητριαίο παράγοντα υπογονιμότητας. Αυτή η κατάσταση, όπως έχει περιγραφεί παραπάνω, μπορεί να οφείλεται σε πλήρη απουσία της μήτρας ως αποτέλεσμα υστερεκτομής λόγω καταστάσεων όπως καλοήθεις ή κακοήθεις γυναικολογικές παθήσεις ή μετά από μαιευτικές επιπλοκές. Ο απόλυτος παράγοντας μητριαίας στειρότητας μπορεί επίσης να υπάρχει σε γυναίκες με ανατομικά παρούσα μήτρα, ωστόσο μη λειτουργική, σχετικές αιτίες έχουν αναφερθεί παραπάνω (πχ σοβαρές ενδομήτριες συμφύσεις ή μεγάλες δυσπλασίες). Επί του παρόντος περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων μεταμόσχευσης μήτρας στη βιβλιογραφία έχουν πραγματοποιηθεί σε γυναίκες με σύνδρομο MRKH^{54,61,58,52} Οι περιπτώσεις μη-MRKH, μετά την αρχική περίπτωση το 2000 στη Σαουδική Αραβία, ήταν μία περίπτωση με υστερεκτομή μετά από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας από την αρχική σουηδική μελέτη το 2014⁴⁸ και μία περίπτωση με σοβαρές και μη θεραπεύσιμες ενδομήτριες συμφύσεις στην ινδική σειρά τέλος του 2019.⁵⁵ Όπως προαναφέρθηκε το σύνδρομο MRKH ορίζεται ως συγγενής απλασία του κόλπου και της μήτρας με φυσιολογικό θηλυκό καρυότυπο και φυσιολογική λειτουργία των ωοθηκών. Είναι σημαντικό ότι το 30-50% αυτών των περιπτώσεων σχετίζεται επίσης με δυσπλασίες των νεφρών, όπως μονόπλευρη νεφρική агенεσία, πυελικός νεφρός ή υπεράριθμος ουρητήρας. Στην αρχική σουηδική δοκιμή⁴⁸, οι τρεις λήπτριες, που παρουσίασαν προ εκλαμψία, είχαν όλες MRKH με ένα μόνο νεφρό. Στη δοκιμή των ΗΠΑ, καμία υποψήφια λήπτρια δεν συμπεριλήφθηκε με δυσπλασίες των νεφρών και μέχρι στιγμής δεν έχουν αναφερθεί σε προεκλαμψία.⁵⁸ Οι δυσπλασίες των νεφρών δεν αποκλείουν επί του παρόντος τις γυναίκες από τη συμμετοχή τους σε κλινικές δοκιμές μητριαίας μεταμόσχευσης με την προϋπόθεση όμως ότι έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία (GFR > 90) και ότι η απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία ελάσσονος πυέλου και ουροποιητικού δείχνει φυσιολογική ανατομία. Οι γυναίκες με μονόπλευρη νεφρική агенεσία θα χρειαστούν αυξημένη παρακολούθηση και προετοιμασία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.⁶²

Ένα άλλο χειρουργικό ζήτημα είναι το ελάχιστο μήκος του κόλπου (και η σταθερότητα του μήκους) που απαιτείται για τη βέλτιστη προσάρτηση του κοιλικού κολοβώματος του μοσχεύματος στον κοιλικό θόλο. Για τη βελτιστοποίηση της αναστόμωσης του μοσχεύματος στο κοιλικό κολοβώμα, απαιτείται ελάχιστο κοιλικό μήκος 7-8cm για να αποφευχθεί η

ανατομική διαφορά και η έλξη της κολπικής αναστόμωσης στα αναστομωμένα αγγεία. Στις φυσιολογικές γυναίκες το μέσο μήκος του κόλπου είναι μεταξύ 6,5 και 12,5cm.⁶³ Δυστυχώς, πολλές γυναίκες με MRKH έχουν κολπική αγενεσία και προ της τοποθέτησης του μοσχεύματος απαιτείται η δημιουργία νεοκόλπου. Οι διαθέσιμες επιλογές για επιμήκυνση του κόλπου μπορεί να είναι είτε χειρουργικές είτε μη χειρουργικές, ανάλογα με την απόφαση του ασθενούς και τη διαθεσιμότητα του κάθε μεταμοσχευτικού κέντρου. Οι μη χειρουργικές επιλογές περιλαμβάνουν αυτοδιαστολές, όπου η θεραπεία χρησιμοποιεί βαθμιαίες διαστολές ή διαστολή μέσω τακτικής σεξουαλικής επαφής.⁶⁴ Εάν απαιτείται χειρουργική επιμήκυνση του κόλπου, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τεχνικές, όπως η διαδικασία Vecchiatti (είχε πρωτο-περιγραφεί από τον G. Vecchiatti το 1965²) και πλέον έχει εξελιχθεί και εκτελείται λαπαροσκοπικά.⁶⁵⁻⁶⁷ Άλλες επαυξητικές διαδικασίες δημιουργίας νεοκόλπου που έχουν περιγραφεί με τη χρήση τμημάτων παχέος ή λεπτού εντέρου, δεν συνιστώνται στη μεταμοσχευτική διαδικασία, καθώς αυτό μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας μεταμόσχευσης λόγω λοίμωξης της μήτρας στην ανοσοκατασταλαμένη λήπτρια και πιθανής αποτυχίας εμφύτευσης, που σχετίζεται με την πλούσια έκκριση βλέννας και με την εντερική βακτηριακή χλωρίδα του conduit. Μετά τη δημιουργία νεοκόλπου, το μέσο μήκος είναι 7,0cm με εύρος από 5,5 έως 9,0cm, επαρκές τόσο για την ασφαλή καθήλωση του μοσχεύματος όσο για απρόσκοπτη κύηση αλλά και σεξουαλική δραστηριότητα της λήπτριας.⁶⁸ Σε μικρότερο βαθμό, οι γυναίκες μετά την υστερεκτομή μπορεί επίσης να παρουσιάσουν μείωση του μήκους του κόλπου και ενδεχομένως να απαιτείται τακτική γυναικολογική παρακολούθηση και διαστολή. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να εκπαιδεύονται οι υποψήφιας λήπτριες στη διατήρηση του μήκους του κόλπου τους και η αξιολόγηση αυτού θα πρέπει να εκτελείται πριν από τη μεταμόσχευση.

Ιατρικές και παρακλινικές (εργαστηριακές) εξετάσεις

Οι υποψήφιας λήπτριες πρέπει να υποβληθούν σε αρκετές παρακλινικές εξετάσεις πριν από την ένταξη τους στη μεταμοσχευτική διαδικασία. Αυτές θα πρέπει να ξεκινήσουν εγκαίρως, ήδη από το στάδιο των προσπαθειών της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

Το πρώτο βήμα πρέπει να είναι ένας τυπικός αιματολογικός έλεγχος των γυναικών που περιλαμβάνει βιοχημικές εξετάσεις αίματος, συμπεριλαμβανομένων εξετάσεων για την ηπατική λειτουργία, τη λειτουργία των νεφρών, τον πηκτικό μηχανισμό πήξης και την ακεραιότητα των τριών σειρών του αίματος (γεν. αίματος).⁶⁹ Θα πρέπει επίσης να συμπεριληφθούν ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας και κοπώσεως (ορισμένα κέντρα διενεργούν και δοκιμασία άσκησης) και ακτινογραφία θώρακος. Είναι πολύ σημαντικό να επιβεβαιωθεί το επαρκές γενετικό δυναμικό των ωοθηκών της υποψήφιας λήπτριας τόσο με εργαστηριακές ορμονικές εξετάσεις (FSH, LH, E2, προγεστερόνη, προλακτίνη, ανδρογόνα, ορμόνες θυρεοειδούς, αντι-Müllerian ορμόνη) όσο και με υπερηχογραφικό έλεγχο των ωοθηκών. Η γνώση της εκάστοτε πυελικής ανατομίας είναι ευεργετική και πολλά κέντρα διενεργούν μαγνητική τομογραφία, αν αυτή δεν έχει διενεργηθεί στα πλαίσια διερεύνησης της υπογονιμότητας. Ιολογικός έλεγχος για τον HIV, την ηπατίτιδα Β, την ηπατίτιδα C, τον Human T-cell leukemia virus type 2 (HTLV 2) και τη σύφιλη πρέπει να διενεργηθεί. Αυτές οι ορολογικές εξετάσεις πρέπει επίσης να γίνονται και στον σύντροφο της λήπτριας, μόλις προγραμματιστεί εξωσωματική γονιμοποίηση. Η υπερηχογραφική εξέταση θα πρέπει να επικεντρωθεί σε διερεύνηση του μεγέθους, της θέσης της μήτρας και των εξαρτημάτων (σε λίγες περιπτώσεις όπου η μήτρα είναι ακόμα στην ελάσσονα ύελο).⁶⁹ Το πιο σημαντικό μέρος του υπερήχου είναι η εκτίμηση των ωοθηκών. Σε περιπτώσεις μη-MRKH, ο έλεγχος

² G. Vecchiatti. *Attual Ostet Ginecol.* Mar-Apr 1965;11(2):131-47.[άρθρο διαθέσιμο μόνο στα ιταλικά]

μπορεί να γίνει με την εφαρμογή διακολλικού υπερήχου, αλλά σε ασθενείς με MRKH, μπορεί να χρειαστεί να χρησιμοποιηθεί ένας συνδυασμός διακολλικού και κοιλιακού υπερήχου. Σε αυτούς τους ασθενείς ο κόλπος είναι συχνά μικρότερος από το κανονικό και οι ωθήκες μπορεί να βρίσκονται σε πιο κεφαλική και πλευρική (πλάγια προς λαγόνια αγγεία) θέση από την κανονική, καθιστώντας τους πιο δύσκολο να εξεταστούν.⁶⁹ Κατά την αξιολόγηση των ωθηκών, θα πρέπει επίσης να εκτιμηθεί το μέγεθος των ωθηκών και ο αριθμός των ωθυλακίων του άντρου.⁶⁹

Ο περαιτέρω ορολογικός έλεγχος για την διερεύνηση λοιμωδών ασθενειών είναι υψίστης σημασίας, λόγω της επακόλουθης απαίτησης για ανοσοκαταστολή. Αρκετές ορολογικές εξετάσεις περιλαμβάνονται ήδη στο αρχικό βήμα ως προϋπόθεση για την έναρξη υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, αλλά οι πρόσθετες εξετάσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν ορολογικό έλεγχο για ερυθρά, ανεμοβλογιά, τοξοπλάσωση, κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και ιό Epstein-Barr (EBV). Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί γυναικολογική εξέταση με δειγματοληψία για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (γονόρροια, χλαμύδια, μυκόπλασμα) και κυτταρολογικό επίχρισμα, συμπεριλαμβανομένου του ιού ανθρώπινου θηλώματος, ιδίως των στελεχών υψηλού κινδύνου (HPV). Συνιστάται διενέργεια δοκιμασίας ανοχής γλυκόζης, ή τουλάχιστον φυσιολογικά επίπεδα γλυκόζης νηστείας και HbA1c. Αυτό πρέπει να γίνει προκειμένου να μειωθεί ο κίνδυνος διαβήτη κύησης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πρέπει επίσης να καταγράφεται η κατάσταση του εμβολιασμού. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η νεφρική λειτουργία πρέπει επίσης να καθοριστεί κατά την έναρξη για τις γυναίκες με MRKH και δυσπλασίες των νεφρών.⁷⁰ Αυτό πρέπει να γίνει με την αξιολόγηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) και με τον βιοχημικό έλεγχο για ηλεκτρολύτες/ουρία/κρεατινίνη. Η μόνη περαιτέρω απεικόνιση που μπορεί να απαιτηθεί είναι η μαγνητική τομογραφία πυέλου, που αναφέρθηκε προηγουμένως σε σχέση με δυσπλασίες των νεφρών, ιδίως σε ορισμένες γυναίκες με MRKH.⁶⁹

Έλεγχος ωθηκικής επάρκειας-κρυοσυντήρηση γαμετών

Πριν από την ένταξη σε οποιαδήποτε κλινική δοκιμή για μεταμόσχευση μήτρας, η γονιμότητα πρέπει να διασφαλιστεί μέσω της δημιουργίας βιώσιμων εμβρύων ή αποθήκευσης μεγάλου αριθμού μη γονιμοποιημένων ωαρίων. Μέχρι στιγμής μόνο η κρυοσυντήρηση εμβρύου έχει επιλεγεί στις δημοσιευμένες σειρές ασθενών, αλλά είναι τεχνικά δυνατό να κρυοσυντηρηθούν και μη γονιμοποιημένα ωάρια. Ο απαιτούμενος αριθμός και το στάδιο ανάπτυξης των κρυοσυντηρημένων εμβρύων πριν από την έναρξη της μεταμοσχευτικής διαδικασίας είναι μεταβλητός στις επιμέρους χώρες. Ξεχωριστοί νομικοί και βιοηθικοί περιορισμοί καταγράφονται, αλλού αυστηρότεροι και αλλού λιγότερο περιοριστικοί. Στην αρχική σουηδική μελέτη⁴⁸, ο ελάχιστος απαιτούμενος αριθμός εμβρύων ήταν δέκα έμβρυα υψηλής ποιότητας, τα οποία θα μπορούσαν να είναι στο στάδιο του αρχικού πολλαπλασιασμού, στο στάδιο της βλαστοκύστης ή σε ένα μείγμα αυτών.⁴⁸ Στη δοκιμή της Τσεχίας, δέκα έμβρυα, απροσδιόριστου σταδίου, ήταν η δήλωση της κλινικής δοκιμής.⁵² Στη δοκιμή των ΗΠΑ, τέσσερις βλαστοκύστες⁵⁸ ήταν η απαραίτητη προϋπόθεση, αλλά όλες αυτές οι βλαστοκύστες είχαν υποβληθεί σε προεμφυτευτικό γενετικό έλεγχο για ανευπλοειδία και διαπιστώθηκε ότι ήταν ευπλοειδείς. Με βάση τις συσσωρευμένες γνώσεις, η τρέχουσα πρακτική είναι η κρυοσυντήρηση τουλάχιστον οκτώ έως δέκα εμβρύων υψηλής ποιότητας για επίτευξη ασφαλών συνθηκών αλλά και ικανών πιθανοτήτων για τη γέννηση έως δύο παιδιών από αυτήν την ομάδα εμβρύων που έχουν δημιουργηθεί πριν από την μεταμόσχευση. Αντίστοιχα σε περίπτωση κρυοσυντήρησης μόνο μη γονιμοποιημένων ωαρίων, συστήνεται η γυναίκα να έχει τουλάχιστον 20 κρυοσυντηρημένα ωάρια.⁷¹

Στον

Πίνακας 3 καταγράφονται επιπρόσθετα των κάτωθι κριτηρίων και τα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού της Αμερικανικής Εταιρίας Αναπαραγωγικής Ιατρικής.

Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού δότη μήτρας⁷²

Κριτήρια επιλογής

1. Προ εμμηνοπαυσιακή κατάσταση (>16 ετών)
2. Πολυτοκία (<4 τοκετοί)
3. Αναλογία γεννήσεων/αποβολών >1
4. Κατάλληλη συμβατότητα
 - a. ABO συμβατότητα (απαραίτητο)
 - b. Cross-matched (απαραίτητο)
 - c. HLA tissue matching—A, B and DR >4/6 συμβατότητα (επιθυμητό)
5. Φυσιολογικό υπερηχογράφημα πυέλου (ινομύματα <1εκ είναι αποδεκτά αρκεί να μην είναι υποβλεννογόνια)
6. Φυσιολογική μακροσκοπική εμφάνιση τραχήλου
(Καλοήθεις μακροσκοπικά πολύποδες είναι αποδεκτοί αλλά πρέπει να αποστέλλονται για ταχεία βιοψία)
7. Αρνητικό επίχρισμα τραχήλου για HPV
8. Αρνητικός έλεγχος για σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα (χλαμύδια, γονόρροια, τριχομονάδα)
9. Αρνητικός έλεγχος για HIV, HBV, HCV, Σύφιλη

Κριτήρια αποκλεισμού

1. Ιστορικό καρκίνου
2. Ιστορικό προηγούμενων πολλαπλών ή μεγάλων επεμβάσεων στη μήτρα (μία καισαρική τομή είναι αποδεκτή, όχι προηγηθείσες ινομυοματεκτομές)
3. Παθολογικό υπερηχογράφημα πυέλου
4. Υποβλεννογόνια ινομύματα
5. Μέτρια έως σοβαρή αδενομύωση
6. Συγγενείς ανωμαλίες της μήτρας εκτός από μια ήπια τοξοειδής διαμόρφωση
7. Προηγηθείσες σοβαρές επεμβάσεις στον τράχηλο (κωνοειδής εκτομή ή Large loop excision of the transformation zone, LLETZ)
8. Σοβαρή συννοσηρότητα (σακχαρώδης διαβήτης, συστηματικός ερυθματώδης λύκος κ.)
9. Ιστορικό μαιευτικών προβλημάτων συμπεριλαμβανομένου και του πρόωρου τοκετού (<37 εβδομάδων)
10. Προηγηθείσες επαναλαμβανόμενες αποβολές (>3)
11. Πρόσφατη χρήση ουσιών
12. Ενεργή βακτηριαίμια/ μυκηταίμια

Διεθνής Εταιρεία Μεταμόσχευσης Μήτρας

Η Διεθνής Εταιρεία Μεταμόσχευσης Μήτρας (International Society of Uterus Transplantation, ISUT, www.isutx.org) ιδρύθηκε στην ιδρυτική συνάντηση στο Γκέτεμποργκ της Σουηδίας, τον Ιανουάριο του 2016. Περίπου 70 κλινικοί γιατροί και επιστήμονες με δραστηριότητα στον τομέα της μεταμόσχευσης μήτρας συμμετείχαν σε διήμερη συνάντηση, όπου σχεδίασαν τις γενικές γραμμές της εταιρίας, καθώς και τις επιμέρους δραστηριότητες της, το καταστατικό της και τη δημιουργία ενός διεθνούς μητρώου μεταμοσχεύσεων μήτρας.⁷³ Οι στόχοι της εταιρίας είναι⁷⁴: 1) η διευκόλυνση της επικοινωνίας των κλινικών ιατρών, των ερευνητών και

των παραϊατρικών εμπλεκόμενων ειδικοτήτων σε παγκόσμιο επίπεδο, 2) καθορισμός και διεκδίκηση των δικαιωμάτων των ασθενών, 3) συνεχιζόμενη εκπαίδευση των επιστημόνων και συνεχής ενημέρωση του κοινού, 4) διαμοιρασμό των νέων επιστημονικών ευρημάτων μέσω της ιστοσελίδας της εταιρίας και των συνεδρίων αυτής, 5) την προώθηση πολυεπίπεδης επιστημονικής συνεργασίας και έρευνας, 6) την ανάπτυξη ομοφωνιών (consensus) και κατευθυντήριων γραμμών για τη μεταμόσχευση μήτρας και 7) τη δημιουργία και ανάπτυξη ενός διεθνούς μητρώου ασθενών με μεταμόσχευση μήτρας με παρακολούθηση των ληπτών, των αποκτηθέντων τέκνων τους και των ζώντων δωρητών. Η ISUTx διοργάνωσε το πρώτο της διεθνές συνέδριο τον Σεπτέμβριο του 2017 (Γκέτεμποργκ, Σουηδία) και την πρώτη της συνάντηση «state-of-the-art» τον Οκτώβριο του 2018 (Γάνδη, Βέλγιο). Αυτές οι συναντήσεις ακολούθησαν το δεύτερο διεθνές συνέδριο της ISUT στο Κλίβελαντ των ΗΠΑ, τον Σεπτέμβριο του 2019.⁷¹ Υπήρξε ένας αυξανόμενος αριθμός συμμετεχόντων στις επίσημες συναντήσεις με τη συμμετοχή των περισσότερων από τις κορυφαίες μεταμοσχευτικές ομάδες στον τομέα της μεταμόσχευσης μήτρας. Οι συναντήσεις αποτέλεσαν σημαντικές ευκαιρίες για την ανταλλαγή τεχνικών λεπτομερειών σχετικά με τις μεταμοσχεύσεις και την παροχή γενικής ενημέρωσης των αποτελεσμάτων σε διεθνές επίπεδο, μέσω σύντομων παρουσιάσεων μη δημοσιευμένων δεδομένων και τεχνικών λεπτομερειών.⁷⁵ Στη συνάντηση στο Κλίβελαντ, τον Σεπτέμβριο του 2019, είχαν ήδη πραγματοποιηθεί παγκοσμίως περισσότερες από 70 μεταμοσχεύσεις μήτρας, με την πλειοψηφία να προέρχονται από ζώντες δότες και να αφορούν γυναίκες με MRKH. Οι ζωντανές γεννήσεις είχαν επιτευχθεί τόσο με μόσχευμα από ζώντα όσο και από πτωματικό δότη. Μια σημαντική προτεραιότητα για την ISUT είναι να εγκαθιδρύσει ένα διεθνές μητρώο μεταμοσχευμένων ασθενών. Μέσα από δραστηριότητες των μελών του διοικητικού συμβουλίου της εταιρίας και με τη συμμετοχή των συμμετεχόντων στις δύο πρώτες επίσημες συναντήσεις της ISUT, αναπτύχθηκε ένα μητρώο που βασίζεται σε διαδικτυακή καταγραφή. Η πρόθεση είναι τα δεδομένα να εισάγονται μετά από κάθε βήμα της μεταμοσχευτικής διαδικασίας για κάθε ασθενή που υποβάλλεται σε μεταμόσχευση μήτρας. Το σύνολο των δεδομένων περιλαμβάνουν με τα ιατρικά δεδομένα της λήπτριας και της δότριας, τις λεπτομέρειες της χειρουργικής επέμβασης συμπεριλαμβανομένων των επιπλοκών, της ανοσοκαταστολής και της ενδεχόμενης απόρριψης. Επίσης, εισάγονται δεδομένα σχετικά με την έκβαση της εγκυμοσύνης και την απομάκρυνση του μοσχεύματος.⁷⁶ Το 3^ο διεθνές συνέδριο της εταιρίας θα διεξαχθεί στις 8 Οκτωβρίου 2021 στο Tuebingen της Γερμανίας.⁷⁷

Στην Εικόνα 4 τα μέλη του διοικητικού συμβουλίου της Διεθνούς Εταιρίας για τη Μεταμόσχευση Μήτρας (International Society of Uterus Transplantation) για τα έτη 2019–2021 στο Meeting Report: Second World Congress of the International Society of Uterus Transplantation, Cleveland Available at **Flyckt, R.** et al, *Transplantation* 2020.⁷⁶

Β ΜΕΡΟΣ-ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Χειρουργική τεχνική απομάκρυνσης μοσχεύματος από ζώντα δότη

Εισαγωγή

Η πρώτη μεταμόσχευση μήτρας διενεργήθηκε το 2000 στη Σαουδική Αραβία και μάλιστα από ζώντα δότη από τον W Fageeh και τους συνεργάτες του.⁷⁸ Στη δημοσιευμένη αυτή μελέτη περίπτωσης η ακριβής χειρουργική τεχνική δεν παρουσιάζονταν καθώς και ο ακριβής χρόνος χειρουργείου. Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση περιελάμβανε την απομάκρυνση της μήτρας μαζί με τις σάλπιγγες, με στόχο η λήπτρια να τεκνοποιήσει με φυσική σύλληψη. Λήφθηκαν μικροί αγγειακοί μίσχου, για το λόγο αυτό, τόσο οι φλέβες της μήτρας όσο και οι αρτηρίες έπρεπε να επιμηκυνθούν από μοσχεύματα σαφηνούς. Η χειρουργική επέμβαση της λήψης ήταν απρόσκοπτη, εκτός από την ατυχηματική ρήξη ενός από τους ουρητήρες και ο τραυματισμός αυτός αποκαταστάθηκε άμεσα. Το αποτέλεσμα δυστυχώς δεν ήταν το επιθυμητό. Πάνω από μια δεκαετία αργότερα, πραγματοποιήθηκε η πρώτη κλινική δοκιμή ζωντανού δότη μήτρας και η δημοσιευμένη σειρά περιστατικών από τον Brännström και συν. περιελάμβανε εννέα περιπτώσεις ζωντανών δοτών.⁷ Η ομάδα του Brännström εκτελούσε για πολλά χρόνια εκτεταμένες προετοιμασίες με προκλινικά πειραματικά χειρουργεία κυρίως σε τρία μεγάλα είδη ζώων-θηλαστικών (γουρούνια, πρόβατα και μπαμπούνους) πριν επιχειρήσει τις πρώτες κλινικές μελέτες.⁶⁹ Παρά την εντατική εργασία και την απάντηση πολλών ερωτημάτων από τα προκλινικά πειραματικά μοντέλα σε ζητήματα εγχειρητικής τεχνικής και περιεγχειρητικής φροντίδας της δότριας, η υπόθεση εργασίας για ανάλογη πρακτική, λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ανατομικές δομές στον άνθρωπο θα είναι μεγαλύτερες εν σχέση με αυτή των μπαμπούνων (μέση διάρκεια χειρουργείου περί τα 200 λεπτά)⁷⁹ δεν επιβεβαιώθηκε. Η πρώτη δημοσιευμένη σειρά κλινικών δοκιμών από τον Brännström κατέγραψε την ανάγκη για απαιτητικότερη χειρουργική επέμβαση και πολύ μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας (μέσος χρόνος επέμβασης ανάκτησης των εννέα δωρητών ήταν περίπου 700 λεπτά).⁷

Λαπαροτομία για λήψη από ζώντα δότη

[Η παρακάτω περιγραφόμενη χειρουργική τεχνική προέρχεται κατά κύριο λόγο από τη σουηδική μεταμοσχευτική ομάδα⁸⁰, ενδιαφέρον παρουσιάζουν και οι βιντεοσκοπημένες εισηγήσεις, κυρίως τα διεγχειρητικά βίντεο, του Mats Brannstrom στο 17ο Παγκόσμιο Συνέδριο Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility (COGI) στη Λισαβόνα 8-11 Νοεμβρίου 2012 με θέμα “Human uterus transplantation: Worldwide experience”⁸¹, και στο συνέδριο OBGYN της Αμερικανικού κολεγίου Μαιευτήρων Γυναικολόγων, Οκτώβριος 2017, Σικάγο με θέμα “Uterus transplantation”⁸²]

Η παραδοσιακή χειρουργική προσπέλαση για την απομάκρυνση του μοσχεύματος σε ζώντα δότη είναι η μέση υπομφάλιος τομή μέχρι το άνω τμήμα του ηβικού οστού. Η τομή θα μπορούσε να επεκταθεί 1-3 cm πάνω από τον ομφάλιο σε ασθενείς με μικρή υπο-ομφάλια απόσταση. Η μεγάλη τομή απαιτείται για να διασφαλιστεί η επαρκής έκθεση των πυελικών δομών μέχρι το επίπεδο των κοινών λαγόνων αρτηριών και φλεβών. Η χρήση κοιλιακού διαστολέα είναι απαραίτητη για εξασφάλιση καλύτερου εγχειρητικού πεδίου. Υπάρχουν πολλά συστήματα κοιλιακών διαστολέων, συνήθης χρήση είναι αυτού με ένα κύριο βραχίονα συγκρατούμενου στο χειρουργικό τραπέζι και ενός πλασίου με τη δυνατότητα συγκράτησης μικρότερων επιμέρους αγκίστρων σε διάφορες θέσεις. Κρίνεται σκόπιμη η χρήση αγκίστρου συγκράτησης/απώθησης των εντέρων στην άνω κοιλιακή χώρα για τη βέλτιστη έκθεση των πυελικών οργάνων. Το μεγαλύτερο μέρος της χειρουργικής επέμβασης γίνεται με τη χρήση μονοπολικής ή/και διπολικής διαθερμίας για το μέγιστο αιμοστατικό αποτέλεσμα και

εγχειρητικό πεδίο. Η χρήση πηγών ενέργειας (ρεύματος ή υπερήχων) με κόπτουσα και αιμοστατική ιδιότητα μπορεί και έχει εφαρμοστεί απρόσκοπτα.

Η χειρουργική επέμβαση ξεκινά με διαίρεση των στρογγυλών συνδέσμων σε πλευρικές θέσεις και τοποθέτηση ραμμάτων σήμανσης στους συνδέσμους. Στη συνέχεια, με μονοπολική διαθερμία, αποκολλάται και κινητοποιείται ένα μεγάλο τμήμα του περιτοναίου (peritoneum flap) της ουροδόχου κύστης (σχεδόν στο επίπεδο του θόλου της ουροδόχου κύστης) με τη μήτρα. Το περιτοναϊκό flap θα αποτελέσει αργότερα μέρος της στερέωσης της μεταμοσχευμένης μήτρας στην λήπτρια για την κάλυψη της κυστεομητρικής πτυχής (vesicouterine fossa), γεγονός που θα ελαχιστοποιήσει τον κίνδυνο εντερικής κήλης. Στη συνέχεια, αναγνωρίζονται οι ουρητήρες άνωθεν των λαγόνιων αγγείων και παρασκευάζονται μέχρι την κυστεομητρική συμβολή. Κατά την κινητοποίηση των ουρητήρων προτιμάται η χρήση διπολικής και όχι μονοπολικής διαθερμίας για αποφυγή θερμικού εγκαύματος των αγγείων των ουρητήρων. Στη δημοσιευμένη σειρά περιστατικών του Brännström και συν.⁴⁸ μια εκ των εννέα ζώντων δοτών απέκτησε ουρητηροκολπικό συρίγγιο 2 εβδομάδες μετά την επέμβαση. Οι συγγραφείς αποδίδουν την επιπλοκή αυτή στην εκτεταμένη χρήση μονοπολικής διαθερμίας κοντά στον ουρητήρα, γεγονός που οδηγεί σε θερμική βλάβη του τοιχώματος του και επακόλουθη δημιουργία συριγγίου. Το κρίσιμο σημείο της παρασκευής του ουρητήρα είναι η ανατομή κάτω από την μητριαία αρτηρία και τις παρακείμενες φλέβες της μήτρας. Κατά την παρασκευή του ουρητήρα, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να μην προκληθεί τραυματισμός στις μεγάλες και εν τω βάθει φλέβες της μήτρας, οι οποίες στις περισσότερες περιπτώσεις περνούν κάτω από τον ουρητήρα. Αξιοσημείωτο είναι ότι από την μητριαία αρτηρία, δημιουργείται διακλάδωση δύο μικρών ουρητηρικών αρτηριών, μία με κεφαλική κατεύθυνση και μία με ουραία κατεύθυνση, η οποία συχνά διακλαδώνεται σε δύο επιπλέον ουραίους κλάδους, στο άνω και πλάγιο τμήμα της ουροδόχου κύστης. Αυτοί οι μικροί αρτηριακοί κλάδοι πρέπει να παρασκευάζονται επιμελώς και να προστατεύονται με τη χρήση αντιπηκτικών προ της διατομής, προκειμένου να αποφευχθεί η διαφυγή μετά από επαναιμάτωση του οργάνου στη λήπτρια. Όταν ο ουρητήρας είναι σχετικά απαλλαγμένος από τα αγγεία και τον παρατραχηλικό ιστό, σε απόσταση της μεγαλύτερης έκτασης του, μπορεί να προσδιοριστεί μπροστά από την μητριαία αρτηρία και η παρασκευή πρέπει να προχωρήσει μέχρι την ουροδόχο κύστη. Αρκετά φλεβικά πλέγματα συμφύονται στερεώς με τους ουρητήρες και θα πρέπει να ανασηκωθούν απαλά και να διαχωριστούν μακριά από τον ουρητήρα. Πρέπει να ληφθεί μέριμνα για να αποφευχθεί ο τραυματισμός των κύριων φλεβικών στελεχών της μήτρας, ιδίως αυτών που ανέρχονται προς την ουροδόχο κύστη και στη συνέχεια στρέφονται προς τα κάτω στις έσω λαγόνια φλέβες. Όλες οι αγγειακές ανατομές, πρέπει να εκτελούνται με τεχνική μη αφής (non-touch technique), καθότι αποτελούν τα κύρια τροφοφόρα αγγεία μετά τη μεταμόσχευση. Οποιοσδήποτε τραυματισμός ή ιστική πίεση, αυξάνει τον κίνδυνο αγγειοσπασσης και θρόμβωσης.

Στη συνέχεια, η ανατομή κατευθύνεται προς αυτήν της αρτηριακής παροχής στη μήτρα.

Αξιοσημείωτο είναι ότι σε μια φυσιολογική ανατομική κατάσταση η μήτρα τροφοδοτείται από έξι μεγάλες αρτηρίες (ζεύγη των κοιλικών, μητριαίων και ωθηκικών), αλλά μετά τη μεταμόσχευση η ροή του αίματος σε ολόκληρη τη μήτρα θα γίνεται αποκλειστικά μέσω των μητριαίων αγγείων.

Η μητριαία αρτηρία κατά την παρασκευή του ουρητήρα έχει ήδη αναγνωριστεί και εν μέρει απελευθερωθεί σε ένα περιφερικότερο σημείο, εκεί όπου εφίππευει τον ουρητήρα. Στη

συνέχεια διαχωρίζεται περιφερικότερα από την έσω λαγόνια αρτηρία έως τη μήτρα. Το αρτηριακό τμήμα μεταξύ της διακλάδωσης του οπίσθιου κλάδου (γλουτιαία αρτηρία) της λαγόνιας αρτηρίας και του τραχήλου της μήτρας διατηρείται στο μόσχευμα, ενώ όλοι οι άλλοι κλάδοι, οι οποίοι μπορεί να περιέχουν διακριτούς κλάδους της λαγόνιας αρτηρίας, της πλάγιας ιεράς αρτηρίας, της αιδοϊκής αρτηρίας, της μέσης ορθικής αρτηρίας, της κοιλιακής αρτηρίας και της θυρεοειδικής αρτηρίας απολινώνονται. Έτσι, ο στόχος είναι να επιτευχθεί ένας μεγάλος κορμός της αρτηριακής παροχής μέσω του μείζονος πρόσθιου κλάδου της έσω λαγονίου αρτηρίας.

Ανάλογα με τη φλεβική ανατομία, οι διαιρέσεις αυτών των αρτηριακών κλάδων μπορούν να γίνουν κατά τη διάρκεια αυτής της αρχικής ανατομής της αρτηρίας, κατά τη διάρκεια της επακόλουθης φλεβικής ανατομής ή κατά το τελικό στάδιο διατομής των αγγείων και αφαίρεσης του μοσχεύματος. Αξιοσημείωτο είναι ότι ο κύριος οπίσθιος κλάδος της έσω λαγονίου αρτηρίας, που ονομάζεται επίσης γλουτιαία αρτηρία, πρέπει να διατηρηθεί στον δότη για να αποφευχθεί η γλουτιαία ισχαιμία. Στη δημοσιευμένη σειρά περιστατικών του Brännström σε έναν ασθενή η γλουτιαία αρτηρία είχε συμπεριληφθεί στο αγγειακό μόσχευμα για ανατομικούς λόγους με παραμονή ανέπαφης ωστόσο της ετερόπλευρης γλουτιαίας. Η ασθενής παρουσίασε ισχαιμικά συμπτώματα στο περπάτημα κατά τους πρώτους μετεγχειρητικούς μήνες. Ωστόσο, στη συνέχεια η δώτρια δεν είχε προβλήματα στη σωματική δραστηριότητα ή στην καθημερινή ζωή, πιθανότατα λόγω ανάπτυξης νέας παράπλευρης κυκλοφορίας.

Υπάρχουν αρκετές εναλλακτικές για εξασφάλιση επαρκούς φλεβικής εκροής στο μόσχευμα μήτρας. Σύμφωνα με τον Brännström και συν. για την επίτευξη της βέλτιστης φλεβικής απορροής του μοσχεύματος κρίνεται σκόπιμη η διατήρηση σε κάθε πλευρά μιας εν τω βάθει μητριαίας φλέβας με τμήμα της έσω λαγονίου φλέβας καθώς και το εγγύς τμήμα της μητρο-ωθηκικής φλέβας. Συνεπώς, δεν θα απαιτηθεί ωθηκεκτομή προσφέροντας στους χειρουργούς αρκετές επιλογές για φλεβική εκροή σε περίπτωση που ορισμένες φλέβες θεωρηθούν ανεπαρκείς ή μη βέλτιστες για τη δημιουργία αναστόμωσης στον δέκτη. Η ανατομή των βαθιών φλεβών της μήτρας ξεκινά από το πυελικό πλευρικό τοίχωμα, προκειμένου να αναγνωριστεί η έσω λαγόνια φλέβα και στη συνέχεια προχωρά προς τη μήτρα. Αυτές οι φλέβες και τα πλέγματα, προς τη μήτρα, έχουν πάρα πολλές παραλλαγές και είναι δύσκολο να εκτιμηθούν σωστά προ-εγχειρητικά.

Ο στόχος της φλεβικής ανατομής είναι η δημιουργία ενός βέλτιστου αγωγού εκροής, με μεγάλο αυλό, σε κάθε πλευρά της μήτρας. Ο φλεβικός αγγειακός μίσχος θα πρέπει, στο τέλος του, να περιλαμβάνει ένα τμήμα της έσω λαγονίου φλέβας, προκειμένου να υφίσταται μια φλέβα με καλά και ισχυρά τοιχώματα που θα διευκολύνει τη χειρουργική συρραφή/διενέργεια της αναστόμωσης στην λήπτρια. Κατά την απομόνωση αυτού του αγγειακού τμήματος, πολλά μεγάλα φλεβικά κλαδιά πρέπει να διαιρεθούν και να απολινωθούν, κατά προτίμηση με απολίνωση και όχι με τη χρήση αγκτήρων. Οι θέσεις και τα μεγέθη των δύο έως τριών βαθιών φλεβών της μήτρας καθορίζουν εάν επιλέγεται μία κυρίαρχη φλέβα μήτρας ή εάν χρησιμοποιούνται δύο φλέβες της μήτρας για φλεβική παροχέτευση. Η ανατομή των βαθιών φλεβών της μήτρας είναι εξαιρετικά περίπλοκη λόγω της στενής θέσης και της προσκόλλησης αυτών των φλεβών στους ουρητήρες και τον παρακολπικό/παρατραχηλικό ιστό, καθώς και την παρουσία πολλών κλάδων και πλεγμάτων μεταξύ των φλεβών. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε περιπτώσεις όπου δύο μέτριοι μεγέθους φλέβες της μήτρας, αντί για μία μεγαλύτερη φλέβα, επιλέγονται στη μία πλευρά για απορροή

και εάν οδηγούν εκατέρωθεν του ουρητήρα, μία από τις φλέβες πρέπει να διαιρεθεί πριν αφαιρεθεί το μόσχευμα και στη συνέχεια ράβεται από άκρη σε άκρη κατά τη διάρκεια της “back-table” διαδικασίας. Αυτός ο ελιγμός γίνεται αφού ο ουρητήρας θα περάσει ανάμεσα στις δύο φλέβες της μήτρας, οι οποίες συγκλίνουν στην έσω λαγόνια φλέβα.

Μια διαδικασία διάσωσης, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί, είναι η χρήση του εγγύς τμήματος της μήτρο-ωθηκικής φλέβας για μετέπειτα αναστόμωση στην έσω λαγόνια ή στις εν τω βάθει μητριάιες φλέβες, για αύξηση της φλεβικής παροχέτευσης. Αυτά τα αγγεία παρασκευάζονται και απομονώνονται σε προχωρημένο σημείο της επέμβασης του δότη, αφότου έχουν αφαιρεθεί οι σάλπιγγες. Όταν χρησιμοποιείται μόνο αυτό το εγγύς τμήμα της μήτρο-ωθηκικής φλέβας, η εναπομείνουσα ροή του αίματος προς και από την ωθήκη δεν υπονομεύεται. Υπάρχουν επίσης αναφορές (αμερικανική ομάδα του Testa) για λήψη μοσχεύματος από ζώντες δότες στις οποίες έχει χρησιμοποιήσει μόνο το εγγύς τμήμα της μήτρο-ωθηκικής φλέβας για φλεβική εκροή⁵¹ και επίσης αναφορές μονής χρήσης ολόκληρων των μήτρο-ωθηκικών φλεβών (κινεζική ομάδα του Wei και καναδική του Puntambekar)^{56,83}. Η ωθηκική αρτηρία βρίσκεται πάνω από τη ωθηκική φλέβα και είναι σταθερά προσκολλημένη στην κοινή μήτρο-ωθηκική φλέβα και στο περιφερικό σημείο της ωθηκικής αρτηρίας, πριν εισέλθει στον μυελό των ωθηκών ανεβαίνει πάνω από τον ωθηκικό κλάδο της μήτρο-ωθηκικής αρτηρίας. Αυτή η αγγειακή ανατομία είναι σημαντική, με την κατανόηση ότι η ωθηκεκτομή πρέπει να πραγματοποιείται όταν οποιοδήποτε τμήμα της κοινής μήτρο-ωθηκικής φλέβας συλλέγεται με το μόσχευμα.

Ο ορθοκολπικός χώρος στη συνέχεια ανοίγεται και οι ιεροί σύνδεσμοι αναγνωρίζονται και διαιρούνται, κατά προτίμηση περίπου 20 mm από τον τράχηλο της μήτρας, για να απλοποιηθεί η επακόλουθη στερέωση της μήτρας στη λήπτρια. Σε αυτό το στάδιο διατέμνεται ο σύνδεσμος μεταξύ της ωθήκης και της μήτρας και παρεκτοπίζονται οι σάλπιγγες, με προσοχή ώστε να μην διαταραχθεί το εγγύς τμήμα της μήτρο-ωθηκικής φλέβας, το οποίο βρίσκεται ακριβώς κάτω από αυτές. Ο παρακολπικός ιστός στη συνέχεια διαχωρίζεται μαζί με τις κοιλικές αρτηρίες και φλέβες, οι οποίες είναι σταθερά προσκολλημένες στα πλευρικά τμήματα του άνω κόλπου και χωρίζονται. Ο κόλπος διαιρείται με κολόβωμα μήκος περίπου 20 mm στο περιφερικό όριο του μοσχεύματος. Η διαίρεση του κόλπου θα πρέπει κατά προτίμηση να γίνεται με χρήση διπολικής διαθερμίας και ψαλιδιού. Πηγές ενέργειας με διασπειρώμενη θερμική δράση πρέπει να αποφεύγονται, καθώς μια τέτοια διαδικασία μπορεί να σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης κοιλικής στένωσης στη λήπτρια.

Σε αυτό το σημείο της χειρουργικής επέμβασης, οι παρασκευές έχουν σχεδόν ολοκληρωθεί και η μήτρα συνδέεται μόνο με τα αμφοτερόπλευρα αρτηριακά και φλεβικά στελέχη. Στη συνέχεια τοποθετούνται αγγειακοί αγκυτήρες, πρώτα στις έσω λαγόνιες αρτηρίες ακριβώς πριν από τη διακλάδωση των γλουτιαίων αρτηριών και στις έσω λαγόνια φλέβες. Τα αγγεία διατέμνονται πλησίον των αγγειακών αγκυτήρων και το μόσχευμα μεταφέρεται γρήγορα στο τραπέζι “back-table” για ψύξη και έκπλυση. Οι θέσεις διατομής στις κύριες αρτηρίες και φλέβες κλείνονται στη συνέχεια, με ράμματα που τοποθετούνται σταθερά και σχολαστικά στις τέσσερις θέσεις διατομής. Οι ωθήκες συνήθως ράβονται και στερεώνονται στα πλευρικά τοιχώματα της πυέλου, πλάγια στα λαγόνια αγγεία, για να αποφευχθεί η μελλοντική συστροφή ή μετατόπιση στον ορθοκολπικό βόθρο. Η χειρουργική επέμβαση τερματίζεται στη συνέχεια με τυπική τεχνική που περιλαμβάνει αιμοστατικό έλεγχο, σύγκλιση της κοιλιακής απονεύρωσης, ράμματα στο υποδόριο και στο δέρμα. Συνήθως δεν

χρησιμοποιούνται κοιλιακές παροχτεύσεις. Η διάρκεια της λαπαροτομίας για τη λήψη του μητριάου μοσχεύματος στην αρχική μελέτη ζωντανών δοτών στη Σουηδία το 2014 του Brännström ήταν μεταξύ 600 και 780 λεπτών⁷ με το χρόνο να ελαττώνεται δραστικά τα επόμενα χρόνια. Στη δημοσιευμένη σειρά περιστατικών της Τσεχικής ομάδας η χειρουργική διάρκεια ήταν 320-430 λεπτά⁵² ενώ στην αμερικανική ομάδα μεταξύ 480 και 540 λεπτών.⁵¹ Η εκτιμώμενη απώλεια αίματος ήταν μεταξύ 300 και 2400mL στη σουηδική κλινική δοκιμή⁴⁸ και 100-1000mL στη δοκιμή της Τσεχίας.⁵²

Η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο για τις δωρήτριες ήταν 6 ημέρες και για τις εννέα στη σουηδική κλινική δοκιμή⁴⁸, ενώ στις υπόλοιπες κλινικές δοκιμές ήταν 5-7 ημέρες και 6-11 ημέρες για την αμερικανική⁵¹ και την τσεχική ομάδα⁵², αντίστοιχα. Μια σημαντική παράμετρος στη μεταμοσχευτική διαδικασία, με πολλές ηθικές επεκτάσεις, αλλά και για το περιβάλλον της ζωντανής δότριας είναι ο χειρουργικός κίνδυνος αυτής. Μεταξύ των δημοσιευμένων περιστατικών λαπαροτομίας για λήψη μητριάου μοσχεύματος, αναφέρθηκαν κάποιες μείζονες δι-εγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές. Διεγχειρητική ετερόπλευρη ρήξη του ουρητήρα εμφανίστηκε στην πρώτη δημοσιευμένη μεταμόσχευση από ζώντα δότρια το 2000 στη Σαουδική Αραβία⁷⁸ και σε μία από τις πέντε ζωντανές δότριες της τσεχικής κλινικής δοκιμής.⁵² Όπως προαναφέρθηκε, μία περίπτωση ουρητηρο-κολπικού συριγγίου διαγνώστηκε 2 εβδομάδες μετεγχειρητικά στη δεύτερη ασθενή στην σουηδική δοκιμή του 2014⁴⁸. Λιγότερο σοβαρές και εύκολα θεραπεύσιμες/αναστρέψιμες επιπλοκές περιλαμβάνουν λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, αναστολή κοπράνων, παροδικό γλουτιαίο άλγος, ήπια κατάθλιψη/συναισθηματικές διαταραχές και αναστρέψιμη υποτονία της ουροδόχου κύστης.

Λαπαροσκοπικές και ρομποτικές προσπελάσεις λήψης μοσχεύματος από ζώντα δότη

Η ελάχιστη επεμβατική χειρουργική επεμβαίνει αργά στην αρένα της χειρουργικής επέμβασης ζωντανών δοτών. Η πρώτη προσπάθεια χρήσης ελάχιστης επεμβατικής χειρουργικής επέμβασης ήταν στην Κίνα από τον Wei και τους συνεργάτες του το 2017, με μια πλήρως ρομποτικά υποβοηθούμενη διαδικασία λαπαροσκοπικής.⁸³ Η χειρουργική επέμβαση ακολούθησε ουσιαστικά τα ίδια βήματα που χρησιμοποιήθηκαν στην ανοιχτή χειρουργική, όπως περιγράφηκαν παραπάνω. Η χειρουργική ομάδα χρησιμοποίησε δύο βοηθητικά ρομποτικά trocars 8mm και δύο βοηθητικά trocars 10 και 5mm για χρήση από τον βοηθό χειρουργό. Μια τροποποίηση της χειρουργικής επέμβασης από τις αρχές της λαπαροτομίας ήταν ότι η μήτρα, με τις σάλπιγγες και τις προσαρτημένες ωοθήκες, αφαιρέθηκαν μέσω του κόλπου αντί μέσω της κοιλιακής τομής. Το μόσχευμα δεν προστατεύτηκε μέσα σε αποστειρωμένο σάκο. Μια άλλη απόκλιση από την τυπική διαδικασία ήταν ότι οι μητρο-ωοθηκικές φλέβες χρησιμοποιήθηκαν ως φλεβική εκροή, προκειμένου να απλοποιηθεί η διαδικασία. Η επέμβαση διήρκεσε 360 λεπτά και με ελάχιστη απώλεια αίματος (100mL). Η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ήταν 5 ημέρες.⁸³ Υπάρχουν επίσης τέσσερις περιπτώσεις χειρουργικής επέμβασης δότριας που πραγματοποιήθηκαν με μερικώς λαπαροσκοπική διαδικασία.^{55,56} Τα τελευταία μέρη των διαδικασιών ήταν με μέση λαπαροτομή σε δύο περιπτώσεις και εγκάρσια τομή στις άλλες δύο περιπτώσεις. Η μήτρα ανακτήθηκε με τις μητρο-ωοθηκικές φλέβες ως μέρη της φλεβικής εκροής και το μόσχευμα απομακρύνθηκε μέσω της κοιλιακής τομής. Ωθηκετομή έγινε σε όλους τις δότριες. Η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης ήταν μόνο 144-240 λεπτά και η απώλεια αίματος ήταν ~100mL σε όλες τις περιπτώσεις. Η διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ήταν 6-7 ημέρες. Δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές. Άλλα κέντρα,

συμπεριλαμβανομένου του προηγμένου σουηδικού κέντρου με επικεφαλής τον Mats Brännström, αναπτύσσουν και εκτελούν ρομποτικά υποβοηθούμενη λαπαροσκοπική απομάκρυνση του μητριάιου μοσχεύματος στο σύνολο πλέον των περιπτώσεων.^{84,85}

Η συνεχής εξέλιξη και το μέλλον στη χειρουργική επέμβαση λήψης μητριάιων μοσχευμάτων από ζώντα δότη είναι συνυφασμένη με τις ελάχιστες επεμβατικές τεχνικές. Ολοένα και περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα αποκτούν εμπειρία στη χρήση υβριδικών ή και αμιγώς λαπαροσκοπικών ή ρομποτικών προσπελάσεων. Πέραν των αποδεδειγμένων πλέον πλεονεκτημάτων σε πολλές παραμέτρους όπως η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, ο περιορισμένος και ακριβής τραυματισμός των ιστών, η ελάττωση του χρόνου νοσηλείας και αποκατάστασης των ασθενών, ο μικρότερος μετεγχειρητικός πόνος και τα μειωμένα ποσοστά επιπλοκών, προτάσσονται επιπλέον επιχειρήματα στο βιοηθικό σκέλος της όλης διαδικασίας (αρχή ωφέλειας και του μη βλάπτειν).

Χειρουργική τεχνική λήψης μητριάιου μοσχεύματος από νεκρό δότη

Η λήψη μοσχεύματος από νεκρό δότη παρέχει μια σειρά από πλεονεκτήματα σχετικά με τη λήψη από ζώντα δότη.⁸⁶ Καταρχήν, αποφεύγεται η ανατομή της αρτηρίας και της φλέβας της μήτρας από τον ουρητήρα και τον παρα-τραχηλικό ιστό που είναι το πιο χρονοβόρο μέρος της χειρουργικής επέμβασης στο ζώντα δότη. Δεύτερον, σε πολλές περιπτώσεις η παρασκευή του συνόλου του μήκους των μητριάιων φλεβών καθίσταται τόσο πολύπλοκη χειρουργική διαδικασία που πολλές φορές κρίνεται σκόπιμη η επιλογή αγγειακού μίσχου από τις μητρο-ωθηκικές που έχουν πολύ μικρότερη διάμετρο και δυνητικά περιορισμένο μήκος.⁸⁷ Τρίτον, στο ζώντα δότη υπάρχει σαφής περιορισμός στο ελάχιστο μήκος του κόλπου που μπορεί να συμπεριληφθεί στο μόσχευμα, αυξάνοντα την πιθανότητα να οδηγηθεί σε κολπική στένωση η λήπτρια. Όλοι αυτοί οι περιορισμοί δεν υφίστανται στον πτωματικό δότη.

Υπάρχουν, ωστόσο, αρκετές έννοιες που πρέπει να διερευνηθούν πριν από την λήψη της μήτρας από πτωματικό δότη και να συζητηθούν με τις άλλες χειρουργικές ομάδες που καλούνται να συλλέξουν ζωτικά όργανα από τον ίδιο δότη. Συνεπώς, η απομάκρυνση της μήτρας καθίσταται μέρος μιας ευρύτερης διαδικασίας πολυοργανικής ανατομής. Πρέπει να δίδεται εξαιρετική προσοχή ώστε να αποφευχθεί οποιαδήποτε βλάβη σε ζωτικά όργανα που απομακρύνονται ταυτόχρονα. Η a priori απόφαση σε ποιο στάδιο ξεκινά η χειρουργική ανατομή της μήτρας και πότε ολοκληρώνεται δεν είναι πάντοτε εφικτή, ωστόσο είναι πολύ σημαντικός ο καταρτισμός σχεδιασμού απομάκρυνσης των οργάνων. Στην μέχρι στιγμής πρακτική, οι άλλες μεταμοσχευτικές ομάδες ξεκινούσαν πρώτες λαμβάνοντας μια σχετικά προκαθορισμένη σειρά ως εξής: καρδιά, ήπαρ, πάγκρεας, νεφροί. Κατά κανόνα το μητριάιο μόσχευμα απομακρύνονταν αφότου είχαν ολοκληρώσει το έργο τους οι υπόλοιπες ομάδες, πάντοτε όμως σε χρόνο ψυχρής ισχαιμίας.

Βασικά βήματα

[Επειδή είναι ακόμα πειραματική η διαδικασία κάθε ανατομή είναι σχεδόν μοναδική. Ωστόσο, παρακάτω περιγράφονται αδρομερώς τα βασικά βήματα ανατομής για λήψη μητριάιου μοσχεύματος από πτωματικό δότη, σύμφωνα με την χειρουργική ομάδα του καθ Andrea Tzaki από το μεταμοσχευτικό κέντρο του Cleveland των ΗΠΑ]^{88,89}, ενδιαφέρον παρουσιάζει το δημοσιευμένη βιντεοπαρουσίαση στο περιοδικό fertility and sterility (R. Flyckt et al., 2017) από την πρώτη λήψη.⁹⁰

Προ της ανατομής, διενεργείται κοιλιακή προετοιμασία που περιλαμβάνει πλύση με ιωδιούχο ποβιδόνη ακολουθούμενη από κοιλιακό υπόθετο μικοναζόλης. Αυτό επαναλαμβάνεται και στο χειρουργείο. Η ενδοφλέβια χορήγηση mīcafungīn διενεργείται προ την εισόδου του δότη στη χειρουργική αίθουσα. Συνήθως δεν απαιτείται θέση λιθοτομής. Η έκθεση των δομών της πυέλου διευκολύνεται μέσω μιας μέσης υπερυπομφάλιας τομής με αμφοτερόπλευρες βουβωνικές τομές που επεκτείνονται πλευρικά στην 12η πλευρά. Αυτή η τομή, σε συνδυασμό με μια στερνοτομή για την ανάκτηση των θωρακικών οργάνων, προσφέρει την καλύτερη δυνατή έκθεση για ανάκτηση όχι μόνο της μήτρας αλλά όλων των κοιλιακών οργάνων που πιθανώς θα απομακρυνθούν.[Εικόνα 8]

Βήμα 1: Ανατομή των ουρητήρων στην ελάσσονα πύελο

Ο σκοπός αυτού του βήματος είναι να δώσει επαρκές μήκος ουρητήρων για τους νεφρούς. Ο διαχωρισμός ξεκινά με τον εντοπισμό των ουρητήρων στην είσοδο τους στην ελάσσονα πύελο καθώς διασχίζουν τα λαγόνια αγγεία και είναι συνήθως επί τα εντός προς τα ωθηκικά αγγεία. Η ανατομή πραγματοποιείται προς τα κάτω προς τις αρτηρίες της μήτρας διατηρώντας μια απόσταση τουλάχιστον 2 cm μακριά από το παραμήτριο. Οι ουρητήρες απολινώνονται, σημαίνονται περιφερικότερα καθώς χρησιμεύουν ως δείκτες της θέσης της μητριάας αρτηρίας και απομακρύνονται από τους χειρουργούς μεταμόσχευσης νεφρού.[Εικόνα 9 α]

Βήμα 2: Σύνδεση των στρογγυλών συνδέσμων και ανατομή της ουροδόχου κύστης

Οι στρογγυλοί σύνδεσμοι απολινώνονται και ο οπισθοπεριτοναϊκός χώρος ανοίγει τελείως και ο χαλαρός και ανάγγειος συνδετικός ιστός εντοπίζεται. Ο στρογγυλός σύνδεσμος στη μήτρα επισημαίνεται για προσανατολισμό. Είναι πολύ σημαντικό το παραμήτριο με τα αγγεία της μήτρας να μην ανοίγεται ποτέ αλλά να διατηρείται προσκολλημένο στη μήτρα. Η ανατομή πραγματοποιείται μπροστά, όπου το περιτόναιο της ουροδόχου κύστης αναδιπλώνεται εκτεταμένα προς τα κάτω για να αναγνωρισθεί το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα.

Βήμα 3: Ανατομή των μητρο-ωθηκικών και ωθηκικών αγγείων

Η ανατομή του χαλαρού συνδετικού ιστού επεκτείνεται κεφαλικότερα προς τους στρογγύλους συνδέσμους με τέτοιο τρόπο ώστε ολόκληρη η αγγειακή παροχή των ωθηκικών να παραμένει προσκολλημένη στη μήτρα. Ο αγγειακός αυτός μίσχος μπορεί να χρησιμεύσει ως πρόσθετη φλεβική απορροή εάν κριθεί απαραίτητο. Η ωθήκη αφαιρείται και τοποθετείται μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Βήμα 4: Ταυτοποίηση και σύνδεση των αποφραγμένων ομφαλικών αρτηριών

Η χαμηλότερη αναγνωρίσιμη δομή του μοσχεύματος αποτελούν οι ομφαλικές αρτηρίες. Αυτές συνδέονται περιφερικά στο επίπεδο της ουροδόχου κύστης. Ανατέμνονται εγγύς προς τα παραμήτρια. Αυτό το αγγείο καθοδηγεί την ανατομή στη διακλάδωση της μητριάας αρτηρίας της μήτρας από τον πρόσθιο τμήμα της έσω λαγονίου αρτηρίας. Ωστόσο, οι αρτηρίες της μήτρας δεν πρέπει να παρασκευάζονται επιτεταμένα στα παραμήτρια αλλά en block να αφαιρούνται με το μόσχευμα.

Βήμα 5: Ανατομή των έσω λαγονίων αγγείων –Παρασκευή αγγειακών μίσχων

Η ανατομή ξεκινά από τη διακλάδωση των κοινών λαγονίων αγγείων. Η έσω λαγόνια αρτηρία και φλέβα θα παρασκευαστούν από την περιφέρεια μέχρι τη διακλάδωση τους. Η ανατομή της αρτηρίας προχωράει ουραίως. Οι γλουτιαίοι, οι έσω θυρεοειδικοί και οι κατώτεροι ορθικοί κλάδοι της έσω λαγονίου αρτηρίας απολινώνονται για να αποφευχθεί η αιμορραγία μετά από επαναιμάτωση. Η αναγνώριση αυτών των αγγειακών δομών είναι σχετικά εύκολη. Πλευρικότερα αναγνωρίζονται και οι αντίστοιχοι κλάδοι της έσω λαγονίου φλέβας, οι οποίοι όμως τραυματίζονται ευκολότερα, συνεπώς η ανατομή είναι σχολαστική και κατ' επέκταση πιο αργή εν σχέση με τα αρτηριακά στελέχη. Αυτά τα αγγεία ανατέμνονται προς τον παραμητρικό ιστό, αλλά είναι σημαντικό να διατηρηθεί ανέπαφος λόγω της εκτεταμένης αγγειακής διακλάδωσης. [Εικόνα 10]

Βήμα 6: Ανατομή του ορθοκολπικού χώρου

Ο διαχωρισμός αυτού του χώρου ξεκινά από τη μέση γραμμή οπισθίως και κατευθύνεται ουραίως μέχρι και κάτω από τον τράχηλο. Είναι σημαντικό οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι να διατηρούνται σε αρκετό μήκος τους από τη μήτρα. Επισημαίνονται και αποτελούν το χαμηλότερο οπίσθιο όριο του μοσχεύματος. Αυτός ο σύνδεσμος θα χρησιμοποιηθεί για τη στήριξη κατά τη μεταμόσχευση στη λήπτρια. Μια φακαρόλα τοποθετείται γύρω από τον κόλπο. Αυτή τη στιγμή οι άλλες ομάδες επιστρέφουν για την λήψη των λοιπών οργάνων και τη συνέχιση της λήψης οργάνων.

Ολοκλήρωση της λήψης

Η δότρια ηπαρινίζεται και μία αρτηριακή κάνουλα που τοποθετείται σε μία έξω λαγόνια αρτηρία κοντά στον βουβωνικό σύνδεσμο. Η αορτή κλαμπάρεται για ψύξη του πυρήνα πάνω από τη διακλάδωση της, έτσι ώστε η πυελική έκπλυση να είναι αποτελεσματική. Η αντίθετη λαγόνια αρτηρία κλαμπάρεται προκειμένου να ψυχθεί δυναμικά η μήτρα. [Εικόνα 10] Μετά την ολοκλήρωση των άλλων ομάδων και με τη μήτρα ακόμη υπό ψυχρή ισχαιμία, ο κόλπος διατέμνεται και τα έσω λαγόνια αγγεία απολινώνονται και διατέμνονται. Εάν το μόσχευμα πρέπει να μεταφερθεί, σφραγίζεται με χειρουργικό συρραπτικό ή ράμμα. Το μόσχευμα θα περιλαμβάνει τη 1)μήτρα με το θόλο του κόλπου, 2) τις δύο έσω λαγόνιες αρτηρίες και φλέβες, καθώς και 3)τα μητριαία και ωοθηκικά αγγεία, 4) τους στρογγύλους συνδέσμους, 5) τους σημασμένους ουρητήρες, 6) τους ιερομητρικούς συνδέσμους και 7) τα έσω λαγόνια αγγεία. [Εικόνα 11] Μία αγγειογραφία του δείγματος αποκαλύπτει αγγειακή ακεραιότητα.[Εικόνα 12].

Χειρουργική τεχνική και προετοιμασία λήπτριας

Ανεξάρτητα από την προέλευση του μοσχεύματος (ζώντα ή πτωματικού δότη) η λήπτρια της μήτρας πρέπει να είναι χειρουργικά προετοιμασμένη έτσι ώστε το μόσχευμα ορθότοπα να εισαχθεί στην ελάσσονα πύελο. Αφότου απομακρυνθεί το μόσχευμα από τη δότρια, ξεπλένεται και παρασκευάζεται κατάλληλα (“back-table procedure”) παραμένοντας σε ψυχρή ισχαιμία (έκπλυση της μήτρας με ψυχρό διάλυμα συντήρησης και βύθιση σε κατάλληλα διαμορφωμένο πάγο). Ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας σε μεταμόσχευση από ζώντα δότη είναι συνήθως περίπου 1 ώρα, ενώ σε πτωματικό δότη μπορεί να είναι έως και 6-8 ώρες. Η μήτρα πρέπει να μπει στη πύελο της λήπτριας με τον πυθμένα της τυλιγμένο μέσα σε μια γάζα, εμποτισμένη με κρυσταλλικό διάλυμα. Αυτή η διαδικασία θα επιβραδύνει τη σταδιακή θέρμανση του μητριαίου μοσχεύματος κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης αναστόμωσης, η οποία συνήθως διαρκεί περίπου 1-1,5 ώρες. Αυτή η περίοδος

αναφέρεται ως θερμή ισχαιμική περίοδο στη λήπτρια ή δεύτερη θερμή ισχαιμική περίοδος (“warm ischemic period”), και αυτό είναι λιγότερο επιβλαβές για τον ιστό σε σύγκριση με την πρώτη θερμή ισχαιμική περίοδο στη δότρια, όταν το όργανο έχει τη θερμοκρασία του σώματος, με υψηλό μεταβολικό ρυθμό, από την έναρξη της ισχαιμίας. Οι χειρουργικοί χειρισμοί, μετά την είσοδο του μοσχεύματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα της λήπτριας μπορούν να διαφέρουν μεταξύ ασθενών χωρίς μήτρα από τη γέννηση (αγενεσία μήτρας, όπως το σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, MRKH) και εκείνων με υπάρχουσα μήτρα ή προηγούμενη υστερεκτομή. Προκειμένου να συγχρονιστεί η χειρουργική επέμβαση απομάκρυνσης από ζώντα δότη και να αποφευχθεί μια μακρά ψυχρή ισχαιμική περίοδος του μητριαίου μοσχεύματος, η χειρουργική επέμβαση της λήψης πρέπει να ξεκινήσει σε ξεχωριστό χειρουργείο, κοντά στο χειρουργείο του λήπτη.⁹¹

Δημοσιευμένα δεδομένα από τη σουηδική ομάδα του M. Brännström, καταγράφουν χειρουργικούς χρόνους προετοιμασίας της λήπτριας περί τα 60 λεπτά, από την πρώτη τομή του δέρματος έως ότου διαχωριστούν, καθαριστούν και καθηλωθούν όλοι οι ιστοί στη λήπτρια (επαναιμάτωση μοσχεύματος).⁹¹ Οι ερευνητές από την ομάδα του Gothenburg, Sweden προτείνουν, για την ελαχιστοποίηση του ψυχρού ισχαιμικού χρόνου του μοσχεύματος, την έναρξη της χειρουργική επέμβαση της λήπτριας περίπου 30 λεπτά πριν από την προβλεπόμενη στιγμή απολίνωσης των αγγειακών μίσχων από τη ζωντανή δότρια. Σε περιπτώσεις από ζώντα δότρια, όπου η προ-εγχειρητική εκτίμηση της ποιότητας αλλά και των διαμέτρων των αρτηριών της μήτρας δεν ήταν απολύτως πειστική όσον αφορά την αποδεκτή αγγειακή ποιότητα της μήτρας, θα ήταν σκόπιμο να παραμείνει η λήπτρια υπό αναισθησία χωρίς ωστόσο να ξεκινήσει η χειρουργική επέμβαση της λήπτριας μέχρι ότου εξασφαλιστεί αγγειακώς κατάλληλο μόσχευμα στο χειρουργικό τραπέζι.

Στην περίπτωση πτωματικού δότη, με πολύ μεγαλύτερη αβεβαιότητα για την ποιότητα της μήτρας και την αγγείωσή της, η απόφαση για έναρξη της χειρουργικής επέμβασης στη λήπτρια προ της απομάκρυνσης του μοσχεύματος δεν μπορεί να γίνει αποδεκτή. Το χειρουργείο της λήψης πρέπει να αναμένει τα αποτελέσματα εξασφάλισης της αγγειακής ακεραιότητας του μοσχεύματος και της έκπλυσής του καθώς και των απαραίτητων ελέγχων προς αποκλεισμό παθολογικών καταστάσεων του τραχήλου της μήτρας και του ενδομητρίου. Ο έλεγχος μπορεί να περιλαμβάνουν κολποσκόπηση του τραχηλικού στομίου, υστεροσκόπηση και ιστολογική ανάλυση οποιασδήποτε βιοψίας του ιστού. Η χειρουργική επέμβαση λαπαροτομίας της λήπτριας μπορεί να πραγματοποιηθεί καλύτερα μέσω μιας μέσης υπομφάλιας τομής.⁹² Η τομή του δέρματος θα πρέπει να φτάνει μέχρι το ηβικό οστό προκειμένου να παρέχεται καλή πρόσβαση στην επακόλουθη κολπική-κολπική αναστόμωση. Θα πρέπει να ληφθεί μέριμνα για την ελαχιστοποίηση της αιμορραγίας κατά την τομή μέσω των στρωμάτων του κοιλιακού τοιχώματος, καθώς οποιαδήποτε αιμορραγία μπορεί να διαταράξει το χειρουργικό πεδίο για την ακόλουθη πολύπλοκη χειρουργική επέμβαση. Η περιτοναϊκή κοιλότητα πρέπει να επιθεωρείται προσεκτικά και οι τυχόν συμφύσεις να διαχωρίζονται και να καθαρίζονται. Συστήματα αυτόματων κοιλιακών διαστολών δύναται να χρησιμοποιηθούν για τη εξασφάλιση του βέλτιστου χειρουργικού πεδίου.

Χειρουργική τεχνική σε ασθενείς με σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, MRKH

Οι ασθενείς με MRKH που θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση μήτρας μπορεί, μερικά χρόνια πριν από τη μεταμόσχευση, να έχουν υποβληθεί σε διαγνωστική λαπαροσκόπηση ως τη μόνη χειρουργική επέμβαση στην πυελική περιοχή. Συνήθως δεν θα υπάρχουν ή θα υπάρχουν

ελάχιστες πυελικές συμφύσεις. Είναι πολύ σημαντική η προεγχειρητική απεικόνιση, ιδίως για τη θέση των νεφρών και του αποχετευτικού τους συστήματος. Κατά πλειοψηφία δεν θα προκύψει η ανάγκη για προεγχειρητικό καθητηριασμό-σήμανση των ουρητήρων καθότι όλες οι ανατομές που πρόκειται να διενεργηθούν είναι πολύ μακριά από την ανατομική τους θέση. Οι ουρητήρες μπορούν να ψηλαφηθούν εύκολα σε περίπτωση που ο χειρουργός πρέπει να εξακριβώσει τις θέσεις τους.

Μια τυπική ανατομική κατάσταση ενός ασθενούς με MRKH είναι η παρουσία ενός επιμήκους υποτυπώματος της μήτρας ακριβώς κεφαλικά και οπισθίως της ουροδόχου κύστης. Αναγνωρίζεται συνήθως ιστός που μοιάζει με μήτρα στα πλευρικά τοιχώματα της πυέλου και συνήθως συνδέεται με τους στρογγυλούς συνδέσμους. Συνήθως, αρκετά μεγάλες αρτηρίες, πιθανότατα υπολείμματα των αρτηριών της μήτρας, εισέρχονται σε αυτά τα υπόλοιμα ιστού που μοιάζουν με μήτρα σε κάθε πυελικό πλευρικό τοίχωμα. Οι ωθήκες και οι σάλπιγγες είναι συνήθως τοποθετημένα σε πιο κεφαλική θέση από την κανονική ανατομική τους θέση και περίπου στις μισές γυναίκες MRKH τοποθετούνται επί τα εκτός των έξω λαγονίων αρτηριών. Σε μια τυπική πύελο ασθενούς με MRKH, οι ιερομητρικοί σύνδεσμοι αναγνωρίζονται εύκολα με ανοδική πρόσφυση ύπερθεν του υποτυπώματος της μήτρας.

Το πρώτο βήμα της χειρουργικής επέμβασης είναι να εντοπιστεί ο κοιλικός θόλος και να διαχωριστεί από την ουροδόχο κύστη, η οποία καλύπτει χαρακτηριστικά την κορυφή του κόλπου. Με τη βοήθεια ενός κοιλικού ανιχνευτή (sacroscoloporexy probe), κατασκευασμένο από μεταλλικό άξονα και σφαίρα πυριτίου στο απομακρυσμένο άκρο του, προκειμένου να μετακινηθεί ο κοιλικός θόλος κεφαλικά, υποδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο τη θέση της κοιλικής κορυφής στον χειρουργό και τον βοηθό χειρουργό. Ιδανικά, ένας δεύτερος βοηθός-χειρουργός, τοποθετημένος ανάμεσα στα πόδια της ασθενούς, κρατά τον κοιλικό προωθητή. Σε πολλές γυναίκες MRKH, η διαμήκης ελαστικότητα του κόλπου είναι μικρότερη από εκείνη μιας ασθενούς που δεν πάσχει από MRKH και το λειτουργικό μήκος του κόλπου είναι σχετικά μικρό. Είναι επίσης σημαντικό ο βοηθός χειρουργός να διαπιστώσει ότι ο ανιχνευτής είναι τοποθετημένος μέσα στον κόλπο και όχι κατά λάθος μέσα στο ορθό, κάτι που έχει περιγραφεί.⁹² Η επιβεβαίωση της σωστής θέσης του ανιχνευτή μπορεί να γίνει με ψηλάφηση του ορθού, αμέσως μετά την τοποθέτηση του κοιλικού κηδεμόνα-ανιχνευτή. Η ώθηση του ανιχνευτή κεφαλικά επιτρέπει τον προσδιορισμό της κατεύθυνσης για την ανατομή του κοιλικού θόλου, ακόμη και αν ο θόλος τυπικά καλύπτεται πλήρως από την ουροδόχο κύστη. Η άκρη μεταξύ της μετωπικής όψης του υποτυπώματος της μήτρας και της ουροδόχου κύστης μπορεί συνήθως να βρεθεί μετά από τομή του περιτοναίου και λεπτή ανατομή. Η απεικόνιση της ουροδόχου κύστης μπορεί να βοηθηθεί γεμίζοντας την ουροδόχο κύστη με φυσιολογικό ορό ~100-150mL. Στη συνέχεια, η ουροδόχος κύστη παρασκευάζεται με προσοχή, χρησιμοποιώντας κυρίως μονοπολική διαθερμία. Για πλήρη έκθεση του κοιλικού θόλου, ο υποτυπώδης ιστός της μήτρας πρέπει να διανοίγεται στη μέση γραμμή. Η διάνοιξη μπορεί να γίνει με τη χρήση μονοπολικής διαθερμίας και σε μήκος περί τα 2-4cm. Σε ορισμένες περιπτώσεις ανευρίσκεται μια μικρή υποτυπώδης κοιλότητα της μήτρας, που μπορεί να περιέχει υγρό. Συνήθως απαιτείται περιορισμένος διαχωρισμός και στην οπίσθια όψη αυτού του υποτυπώματος μήτρας και στη συνέχεια πρέπει να ληφθεί μέριμνα ώστε να αποφευχθούν τραυματισμοί στο ορθό. Μια περιοχή περί τα 50 mm κατά τη επιμήκη κατεύθυνση και περί τα 40 mm κατά την εγκάρσια κατεύθυνση πρέπει να απελευθερωθεί από την ουροδόχο κύστη και το ορθό και πρέπει να παραμείνει μόνο η περιτόνια που καλύπτει τον κοιλικό θόλο. Ο κόλπος θεωρείται τότε πλήρως προετοιμασμένος για μετέπειτα άνοιγμα και άμεση κοιλική-κοιλική αναστόμωση. Κρίνεται σκόπιμη, για λόγους

μικροβιακής επιμόλυνσης, η καθυστερημένη διάνοιξη του κοιλιακού κολοβώματος έως ότου επιτευχθούν όλες οι αγγειακές αναστομώσεις και το μόσχευμα επαναιματοωθεί ικανοποιητικά. Τότε ο χρόνος της ανοιχτής επικοινωνίας μεταξύ του στείρου περιβάλλοντος μέσα στην κοιλιά και του κόλπου, με το βακτηριακό του περιεχόμενο, θα είναι ελάχιστος. Για να επιτραπεί ο εύκολος προσανατολισμός και η ταυτοποίηση του κοιλιακού θόλου στο μετέπειτα άνοιγμα του κόλπου και για να διευκολυνθεί η επέμβαση αναστόμωσης, μπορούν να τοποθετηθούν δύο οδηγά ράμματα στην περιτονία της πρόσθιας και της οπίσθιας όψης του κοιλιακού τοιχώματος. Το επόμενο βήμα είναι να εντοπιστούν και να τοποθετηθούν ράμματα στερέωσης στις δομές που θα υποστηρίξουν την ανατομική θέση του μοσχεύματος και θα αποτρέψουν την πρόπτωση ή τη συστροφή της μήτρας μετά τη μεταμόσχευση. Τοποθετούνται μονόκλωνα μη απορροφήσιμα ράμματα στους ιερούς συνδέσμους, τους στρογγυλούς συνδέσμους και στο μητριάιο υπόλειμμα. Τα ράμματα στους στρογγυλούς και ιερούς συνδέσμους πρέπει να τοποθετούνται όσο το δυνατόν πιο απομακρυσμένα σε αυτούς τους συνδέσμους, ώστε να καθίσταται δυνατή η αβίαστη-χωρίς τάση στερέωση όταν η μήτρα καταλαμβάνει σημαντικό χώρο στη πύελο (εγκυμοσύνη). Τα ράμματα στο μητριάιο υπόλειμμα, κατά τη μεταμόσχευση, θα συνδεθούν με τις πλευρικές όψεις του τραχήλου της μήτρας και από αυτήν την ανατομική θέση θα είναι παρόμοιες με τους πλατείς συνδέσμους. Οι βελόνες των ραμμάτων στερέωσης πολυπροπυλενίου θα πρέπει να παραμείνουν στα ράμματα, καθώς αυτά θα τοποθετηθούν στα αντίστοιχα μέρη του μοσχεύματος της μήτρας. Τα ράμματα στον ιερομητρικό σύνδεσμο ωθούνται κεφαλικά της κοιλιακής τομής και τα υπόλοιπα ράμματα ωθούνται ουραίως της τομής, για να καταστεί δυνατή η στερέωση του μοσχεύματος μετά από τις αναστομώσεις των αιμοφόρων αγγείων και του κόλπου. Η χειρουργική επέμβαση κατευθύνεται στη συνέχεια στην προετοιμασία των έξω λαγόνιων αγγείων για επακόλουθη αναστόμωση. Η λαγόνια αρτηρία και η φλέβα πρέπει να παρασκευάζονται χωριστά σε έκταση περίπου 5-7cm. Γύρω από κάθε αγγείο πρέπει να τοποθετούνται ελαστικοί ιμάντες (αγγειακά loop), ως βοηθητικά για τη σύσφιξη των αγγείων και την αγγειακή αναστόμωση.

Χειρουργική τεχνική σε ασθενείς χωρίς σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, MRKH

Υπάρχουν δύο τυπικά σενάρια με ασθενείς εκτός MRKH που μπορεί να γίνουν λήπτες μητριάιου μοσχεύματος. Οι γυναίκες με προηγούμενη υστερεκτομή και εκείνες με παρούσα μήτρα που θα αφαιρεθεί κατά τον ίδιο χειρουργικό χρόνο με τη μεταμόσχευση. Όπως έχει περιγραφεί παραπάνω, οι πιο συχνές αιτίες προηγούμενης υστερεκτομής είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, η αιμορραγία μετά τον τοκετό και το μεγάλο λειομύωμα ή τα πολλαπλά που καθιστούν τη μήτρα μη λειτουργική. Στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, η υστερεκτομή πρέπει να είναι ριζική ώστε να περιλαμβάνει επίσης το άνω τμήμα του κόλπου με τον ενδεδειγμένο λεμφαδενικό καθαρισμό, γεγονότα που μπορούν να προδιαθέσουν για εκτεταμένες ενδοπυελικές αλλά και κοιλιακές συμφύσεις. Στις καλοήθεις αιτίες της υστερεκτομής, και τυπικά στην επείγουσα υστερεκτομή μετά τον τοκετό, συνήθως εκτελείται μια υφολική υστερεκτομή, με διατήρηση του τραχήλου της μήτρας. Στην περίπτωση που η λήπτρια έχει υποστεί στο παρελθόν ολική υστερεκτομή, η ανατομή θα ακολουθήσει ουσιαστικά αυτήν της ασθενούς με MRKH όπως περιγράφηκε παραπάνω, αλλά με μικρές τροποποιήσεις κυρίως στην ύπαρξη των συνδεσμικών κολοβωμάτων και της έκτασης του κοιλιακού κολοβώματος

Οι συμφύσεις και οι ανώμαλες θέσεις των ωθηκών, μετά από προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, μπορεί να δυσκολέψουν αρκετά την ανατομή στην πυελική περιοχή.

Η ανατομή οποιουδήποτε υπολείμματος της μήτρας, όπως σε μία ασθενή με MRKH, δεν χρειάζεται και αυτό θα διευκολύνει την επίτευξη ικανοποιητικής έκθεσης του κοιλιακού θόλου. Τα χαμηλά και πλάγια ράμματα που σε έναν ασθενή με MRKH τοποθετούνται τυπικά στο υπόλειμμα της μήτρας, θα πρέπει στην ασθενή με υστερεκτομή να τοποθετούνται μέσω του ινώδους συνδετικού ιστού πλαγίως στην κορυφή του κόλπου. Σε αυτό το βήμα, είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι αυτά τα ράμματα δεν τοποθετούνται πολύ κοντά στους ουρητήρες, για λόγους προφανείς. Ο κόλπος θα πρέπει επίσης σε αυτούς τους λήπτες να ανοίξει αφού έχει διαπιστωθεί ικανοποιητική επαναιμάτωση της μήτρας.⁹³

Σε έναν ασθενή που έχει υποβληθεί σε υφολική υστερεκτομή, εδώ πιθανότατα δεν θα υπάρχουν «εκμεταλεύσιμα» αγγεία στον τραχηλικό κολόβωμα για επακόλουθες αρτηριακές ή φλεβικές αναστομώσεις στο μητριαίο μόσχευμα. Επιπλέον, η αναστόμωση του μοσχεύματος σε ένα τραχηλικό κολόβωμα πιθανότατα θα οδηγήσει σε ανατομικά προβλήματα με στένωση του τραχήλου της μήτρας, η οποία μπορεί να προκαλέσει προβλήματα στις επακόλουθες εμβρυομεταφορές. Έτσι, το τραχηλικό κολόβωμα πρέπει να αφαιρείται ως μέρος της χειρουργικής επέμβασης. Είναι σημαντικό να ληφθεί μέριμνα ώστε κατά την εκτομή του τραχηλικού κολοβώματος να μην διανοιχθεί ο κόλπος, καθότι πρέπει να ανοίξει αφότου έχουν ολοκληρωθεί οι αναστομώσεις και η επαναιμάτωση του μοσχεύματος. Εάν ο τράχηλος είναι ογκώδης και πιθανώς μπορεί να κάνει τη χειρουργική επέμβαση απομάκρυνσής του πιο δύσκολη ή να προκαλέσει βλάβη στη ροή των αγγειακών μίσχων μετά την αναστόμωση, το ανώτερο και το μέσο τμήμα του μπορεί να αφαιρεθεί κατά τη διάρκεια της προπαρασκευαστικής χειρουργικής επέμβασης.⁹³

Σε έναν ασθενή που έχει πλήρη μη λειτουργική μήτρα, όπως ένας ασθενής με σοβαρές ενδοκοιλιακές συμφύσεις (σύνδρομο Asherman), η υστερεκτομή θα πραγματοποιηθεί στο πλαίσιο της προπαρασκευαστικής χειρουργικής επέμβασης της λήπτριας. Χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στην απολίνωση των αγγειακών στελεχών, καθότι οι αρτηρίες της μήτρας και οι βαθιές φλέβες της, ιδίως στο επίπεδο κάτω από τον ουρητήρα, πρέπει να διαχωρίζονται και να προσδιορίζονται ως πιθανές αγγειακές αναστομωτικές θέσεις κατά τη διάρκεια της επόμενης μεταμοσχευτικής διαδικασίας. Αυτά τα αγγειακά κολοβώματα μπορούν να κλαπαριστούν με σφιγκτήρες τύπου «μπουλντόγκ» και η υστερεκτομή θα μπορούσε να προχωρήσει σε υφολική υστερεκτομή και να μην διανοιχθεί ο κόλπος.^{55,56,83}

Διεγχειρητική προετοιμασία του μοσχεύματος (“back table” procedure)

Η προετοιμασία του ληφθέντος μοσχεύματος προ της μεταφοράς του στη λήπτρια (“back table” procedure) ορίζεται ως η διαδικασία κατά την οποία η μήτρα προετοιμάζεται ex vivo, μετά την ανατομή της λήψης της και πριν από τη μεταμόσχευσή της. Ο πρωταρχικός στόχος της διαδικασίας back-table είναι το ξέπλυμα και η ψύξη της μήτρας για να αλλάξει η κατάσταση της θερμής ισχαιμίας του οργάνου σε ψυχρή ισχαιμία. Αφού το όργανο έχει ξεπλυθεί και ψυχθεί σωστά, η μήτρα πρέπει να προετοιμαστεί για μεταμόσχευση και επαναιμάτωση στον λήπτη. Αυτή η διαδικασία μπορεί να περιλαμβάνει ανακατασκευή των αγγειακών μίσχων που θα χρησιμοποιηθούν κατά τη μεταμόσχευση καθώς και απολίνωση ανοιχτών αγγείων και απομάκρυνση του πλεονάζοντος ιστού της δότριας. Παρόλο που η μήτρα είναι ένα όργανο που ανέχεται αρκετές ώρες ψυχρής ισχαιμίας, η διαδικασία του back-table, μετά από σωστό ξέπλυμα και ψύξη της μήτρας, θα πρέπει να διαρκεί όσο το δυνατόν λιγότερο.

Επιπλέον, για να ελαχιστοποιηθεί ο ψυχρός ισχαιμικός χρόνος “back table” και η θερμή ισχαιμία κατά τη μεταμόσχευση, πρέπει να γίνει σχολαστική και ακριβής ανατομή κατά τη

λήψη της μήτρας, καθώς ο υπερβολικός ιστός, ιδιαίτερα δίπλα στους αγγειακούς μίσχους, μπορεί να εμποδίσει και να επιβραδύνει την “back-table” προετοιμασία καθώς και τις αγγειακές αναστομώσεις στη συνέχεια.

Προετοιμασία του “back-table” πριν από τη διαδικασία

Είναι σημαντικό να έχει προετοιμαστεί καλά το τραπέζι πριν αρχίσει η διαδικασία της απομάκρυνσης της μήτρας από τη δότρια, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο χρόνος της αρχικής θερμής ισχαιμίας. Το στείρο τραπέζι πρέπει να βρίσκεται στην ίδια χειρουργική αίθουσα με τη λήψη οργάνων, ώστε να εξασφαλιστεί η ταχύτατη μεταφορά του μοσχεύματος και εν συνεχεία της μεταμόσχευσης. Το τραπέζι πρέπει να έχει ένα μεγάλο δοχείο με κομμάτια τεμαχισμένου άσηπτου πάγου από φυσιολογικό ορό, διαλύματα για την έκπλυση, αρκετές κάνουλες έκπλυσης διαφορετικών διαστάσεων, , ράμματα (4-0 έως 8-0 prolene), κλιπ διαφόρων μεγεθών, αγκτήρες τ. μπουλντόγκ, καθώς και σχετικά αγγειοχειρουργικά εργαλεία. Στη σουηδική (Brännström)^{91,94} και στην αμερικανική (Testa/Tzakis)⁹² μεταμοσχευτική ομάδα, για τις οποίες υπάρχουν δημοσιευμένα δεδομένα, η προετοιμασία του back-table γίνεται κατά προτίμηση από δύο χειρουργούς (έναν χειρουργό- μεταμοσχευτή και έναν μαιευτήρα-γυναικολόγο) καθώς και έναν έμπειρο νοσηλεύτη χειρουργείου. Οι χειρουργοί πρέπει να είναι εκείνοι που ήταν υπεύθυνοι για μεγάλα τμήματα της ανατομής των αγγείων στη δότρια, έτσι ώστε να είναι εξοικειωμένοι με τη συγκεκριμένη αγγειακή ανατομία του μοσχεύματος. Είναι σημαντικό να υπάρχει καλός φωτισμός, εάν είναι δυνατόν, τόσο από μια λυχνία λειτουργίας όσο και από έναν προβολέα, προκειμένου να είναι σε θέση να αναγνωριστούν και να παρασκευαστούν πλήρως τα μικρά αγγεία. Οι δύο χειρουργοί πρέπει να εργαστούν με τη βοήθεια μεγεθυντικών λουπών (surgical loupes).⁹¹

“Back-table” διαδικασία

Η ληφθείσα μήτρα, τυλιγμένη σε εμποτισμένη γάζα μέσα σε νεφροειδές με τεμαχισμένο πάγο, μεταφέρεται απευθείας στο χειρουργικό τραπέζι αφότου έχουν κλαμπαριστεί και διαταμεί οι αγγειακοί μίσχοι (κατά κανόνα οι πρόσθιοι κλάδοι των έσω λαγονίων αρτηριών, τα εγγύς τμήματα των μητρο-ωοθηκικών αγγείων και αμφω τμήματα των έσω λαγονίων φλεβών). Το μητριαίο μόσχευμα στη συνέχεια διατηρείται είτε στο αρχικό νεφροειδές μεταφοράς ή σε έτερο δοχείο με τεμαχισμένο πάγο, με την πρόσθια επιφάνειά του να βρίσκεται προς τα πάνω, έτσι ώστε οι έσω λαγόνιοι αρτηριακοί μίσχοι και οι αρτηρίες της μήτρας να εκτίθενται επαρκώς. Η πρόσθια επιφάνεια ορίζεται αυτή που καλύπτεται από το περιτοναϊκό flap της ουροδόχου κύστεως. Είναι σημαντικό, να ληφθεί μέριμνα ώστε να αποφευχθεί η άμεση επαφή μεταξύ του οργάνου και του πάγου, για αποφυγή ψυκτικής κάκωσης. Οι αγγειακοί μίσχοι πρέπει να εκτίθενται πλήρως και είναι σημαντικό να μην υπάρχουν περιελίξεις που θα δημιουργήσουν ισχαιμικές αλλοιώσεις. Συνήθως τοποθετούνται μακριές σημάνσεις (2-3 cm) στην αποφραγμένη ομφαλική αρτηρία, έτσι ώστε αυτά τα αγγεία να μπορούν εύκολα να αναγνωριστούν για να βοηθήσουν στον προσανατολισμό των λοιπών αγγειακών στελεχών. Ξεπλένονται πρώτα τα αρτηριακά στελέχη με διάλυμα φυσιολογικού ορού με λιδοκαΐνη και με προσθήκη κλασικής ηπαρίνης μέσω των αρτηριών και στις δύο πλευρές. Αυτό μπορεί να γίνει ταυτόχρονα με έναν χειρουργό να κάνει κάθε πλευρά. Αυτό το διάλυμα θα βοηθήσει στη διαστολή των αγγείων. Αυτή η προ-έκπλυση γίνεται με δύο χειροκίνητες σύριγγες (10 mL) και κάνουλες έκπλυσης, οι οποίες πρέπει να εφαρμόζουν επαρκώς στα ανοιχτά άκρα των τμημάτων των έσω λαγονίων αρτηριών. Εάν αυτό δεν είναι δυνατό, η μητριαία αρτηρία πρέπει να καθετηριαστεί με κίνδυνο βέβαια βλάβης της. Ταυτόχρονα παρατηρείται αιματική ροή από τα φλεβικά στελέχη αμφοτερόπλευρα. Το ψυχρό διάλυμα συντήρησης χορηγείται στη συνέχεια μέσω

ενός σετ έγχυσης που συνδέεται με δύο κάνουλες, με δυνατότητα άσκησης πίεσης στον ασκό του υγρού.⁹¹

Στην αρχική σουηδική μελέτη⁷ με ζώντες δότες και στην Βραζιλιάνικη με πτωματικό δότη⁵³, χρησιμοποιήθηκαν διαλύματα συντήρησης με histidine-tryptophan-ketoglutarate.. Ωστόσο, οποιοδήποτε διάλυμα έκλυσης οργάνων εγκεκριμένο για νεφρική μεταμόσχευση μπορεί να χρησιμοποιηθεί για έκπλυση του μητριάου μοσχεύματος, αν και διαλύματα με υψηλό ιζώδες είναι δυσκολότερα στην εφαρμογή λόγω του ότι η αντίσταση στη ροή των μητριάων αγγείων είναι μεγάλη.⁹¹ Συνήθως δεν ασκείται πίεση στον ασκό του διαλύματος συντήρησης αλλά μέσω της βαρύτητας (ανάρτηση του ασκού στο 1m) υπάρχει επαρκής ροή. Αρχικά επιλέγεται αργός ρυθμός έκπλυσης, ο οποίος αυξάνεται σταδιακά. Μπορεί αρχικά να απαιτείται εξωτερική πίεση στο σάκο, αλλά το όργανο θα πρέπει, μετά από λίγο από την έναρξη της διαδικασίας, να διαποτίζεται απρόσκοπτα και χωρίς ιδιαίτερη πίεση. Για να «ανοίξει» το αγγειακό δέντρο του μητριάου μοσχεύματος, απαιτείται έκπλυση περίπου 200mL σε κάθε πλευρά. Όσον αφορά τις αρτηρίες που χρησιμοποιούνται για την αναστόμωση, τα τμήματα της έσω λαγονίου αρτηρίας μπορεί να επιλεγούν κατά προτίμηση ώστε να μην αποσπαστούν. Η αποτυχία επίτευξης καλής αιμάτωσης μπορεί επίσης να υποδηλώνει ανάγκη για αρτηριακή ανακατασκευή, και αυτό μπορεί να είναι επιτυχές μόνο στην περίπτωση όπου το αρχικό τμήμα της μητριάας αρτηρίας έχει υποστεί βλάβη. Υπάρχει μια δημοσιευμένη περίπτωση από τη σουηδική ομάδα⁹⁴, όπου παρατηρήθηκε ελάχιστη ροή στη μητριάα αρτηρία και μάλιστα με πολύ υψηλή πίεση εφαρμογής της έκπλυσης. Μάλιστα, στη συγκεκριμένη περίπτωση η χειρουργική ομάδα απέσυρε το μόσχευμα και αυτό δεν μεταμοσχεύθηκε ποτέ. Η ιστοπαθολογική ανάλυση έδειξε μαζική υπερπλασία του εσωτερικού χιτώνα των αρτηριών και ελάχιστο αυλό της μητριάας αρτηρίας και στις δύο πλευρές.

Αφότου, έχει ολοκληρωθεί η ψυχρή ισχαιμία του μοσχεύματος, το επόμενο βήμα είναι η επιλογή των κατάλληλων φλεβών που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε κάθε πλευρά. Είναι κρίσιμο να παραμείνουν διαθέσιμες πολλές επιλογές για την φλεβική αναστόμωση, εάν αυτό καθίσταται δυνατόν, καθότι αυξάνονται κατά πολύ οι πιθανότητες επιτυχούς έκβασης. Η επιλογή των φλεβικών στελεχών βασίζεται στην μακροσκοπική τους εικόνα (ιστική ποιότητα, μήκος, πιθανότητες μικροτραυματισμών) αλλά και στην επαρκή ροή κατά την έκπλυση. Μία ή δύο φλέβες σε κάθε πλευρά χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση για αναστόμωση. Δύο φλέβες από τη μία πλευρά στο πίσω τραπέζι μπορούν να συνδεθούν σε ένα τμήμα φλεβικής εκροής (φλεβο-φλεβική αναστόμωση στο “back table”), εάν είναι τεχνικά δυνατό. Αυτό θα μειώσει τον αριθμό των θέσεων αναστόμωσης στη λήπτρια. Η έκπλυση στο τραπέζι της μητρο-ωοθηκικής και του εγγύτερου τμήματος της μητριάας φλέβας είναι επικίνδυνη, καθώς αυτά τα αγγεία εμφανίζουν έντονη διακλάδωση και έχουν πολύ λεπτό τοίχωμα. Τα μέρη των παρακείμενων έσω λαγόνων φλεβών, έχουν παχύτερο τοίχωμα και δύνανται με ευχέρεια να εκπλυθούν.

Ο χρόνος για την προετοιμασία του μοσχεύματος στο τραπέζι ήταν στη βραζιλιάνικη μελέτη στη 1,5 ώρα και ο χρόνος ψυχρής ισχαιμίας περί τα 400 λεπτά (πτωματικός δότης).⁵³ Στην αρχική σουηδική μελέτη⁴⁸, που περιλάμβανε εννέα ασθενείς με όργανα από ζωντανούς δότες, ο μέσος χρόνος ψυχρής ισχαιμίας ήταν 78 λεπτά (εύρος 54-180 λεπτά). Δυστυχώς σε όλες τις μελέτες δεν δημοσιεύονται οι ακριβείς χρόνοι ψυχρής ισχαιμίας και προετοιμασίας στο “back table”.

Θέση μεταμόσχευσης μήτρας

Ένα μεταμοσχευμένο όργανο μπορεί να τοποθετηθεί είτε ορθότοπα, στην ανατομική του θέση, είτε ετερότοπα, σε έκτοπη ανατομική περιοχή. Επί παραδείγματι, η μεταμόσχευση νεφρού, η οποία στις περισσότερες περιπτώσεις μεταμοσχεύεται στην περιοχή της πυέλου αντί της κανονικής ανατομικής θέσης των νεφρών και έτσι καθίσταται ετερότοπη. Αυτό καθιστά την ανατομή του λήπτη πολύ πιο εύκολη και φέρει μικρότερο κίνδυνο για τον ασθενή από την προσπάθεια τοποθέτησης του μοσχεύματος κοντά στην αορτή και την κάτω κοίλη φλέβα (ορθότοπη θέση). Αυτό δεν επηρεάζει αρνητικά το μόσχευμα ή την επιβίωση του λήπτη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο νεφρός μπορεί να τοποθετηθεί ορθότοπα - όπως σε μικρά παιδιά που λαμβάνουν νεφρό ενήλικα, οπότε το μόσχευμα πρέπει να μεταμοσχευθεί στην περιτοναϊκή κοιλότητα έναντι της οπισθοπεριτοναϊκής εντόπισης. Ένα παράδειγμα ορθότοπης μεταμόσχευσης οργάνου είναι μια τυπική μεταμόσχευση ήπατος. Ακόμα και σε περιπτώσεις που μεταμοσχεύεται μόνο ένα μέρος του ήπατος, η πιο συνηθισμένη τοποθέτηση είναι μια ανατομική θέση. Αντίστοιχα, η μεταμόσχευση μήτρας στην πειραματική της φάση (προκλινικές μελέτες) πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας και τις δύο τεχνικές. Ωστόσο σε πρωτεύοντα θηλαστικά και στον άνθρωπο εν συνεχεία διενεργήθηκε πάντοτε σε ορθότοπη θέση.^{69,79} Η επιλογή της ορθότοπης τοποθέτησης δεν αποτελεί τυχαία επιλογή ή λογικά συνεπαγόμενη, ακολουθώντας το φυσικό ανατομικό χώρο, αλλά με βάση τα ευρήματα σε ανατομικές μελέτες σε μη ανθρώπινα πρωτεύοντα θηλαστικά αλλά και σε ανθρώπους.⁶⁹ Συνεπώς, η μήτρα τοποθετείται στη πύελο με αναστόμωση στον κόλπο για να διευκολυνθεί η μελλοντική εμβρυομεταφορά, ενώ οι αγγειακές αναστομώσεις γίνονται στα έξω λαγόνια αγγεία αντί για τα τεχνικά πιο απαιτητικά έσω λαγόνια αγγεία. Το πρότυπο για τις αγγειακές αναστομώσεις ακολουθεί κυρίως αυτό της μεταμόσχευσης νεφρού.⁷⁹

Φλεβικές αναστομώσεις

Οι φλεβικοί μίσχοι του μητριάιου μοσχεύματος αναστομώνονται με τις έξω λαγόνια φλέβες της λήπτριας και στις δύο πλευρές. Ανάλογα με τον αριθμό των φλεβών και την ποιότητα και το μέγεθός τους, όπως αυτές έχουν διαμορφωθεί στο “back table”, στην ιδανική περίπτωση όταν υπάρχουν καλής ποιότητας μητριάιες φλέβες από τις έσω λαγόνια φλέβες της δότριας. Αυτή είναι η τυπική τεχνική στη μεταμόσχευση νεφρού. Οι αναστομώσεις διενεργούνται με την κλασική αγγειοχειρουργική τεχνική της απομόνωσης κεντρικότερα των αναστωμούμενων στελεχών και χρήση των αγγειακών μονόκλωνων prolene ραμμάτων 6-0 ή 7-0. Όχι σπάνια, οι φλέβες που προκύπτουν έχουν κακή ποιότητα, καθώς είναι λεπτού τοιχώματος. Πρέπει να ληφθεί μεγάλη προσοχή ώστε να μην σχιστούν κατά τη διάρκεια των φλεβικών αναστομώσεων. Μπορεί να απαιτείται χρήση ραμμάτων εξαιρετικής ποιότητας 7-0, ή μερικές φορές και 8-0.

Μια άλλη διεγχειρητική έκπληξη μπορεί να είναι οι μητριάιες φλέβες μικρής διαμέτρου. Σε αυτή την περίπτωση, υπάρχει δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί το εγγύς τμήμα της μητρο-ωοθηκικής φλέβας είτε μετά από ανακατασκευή στο “back table”, είτε μαζί με τη μητριάια φλέβα δημιουργώντας δύο ξεχωριστές αναστομώσεις. Αν και το εγγύς τμήμα της μητρο-ωοθηκικής φλέβας πριν από την είσοδο της στις ωοθήκες είναι συνήθως μικρού μήκους, μπορεί να είναι αρκετή ώστε να διενεργηθεί μια ικανοποιητική και άνευ τάσεως αναστόμωση.

Η συναίνεση της δότριας για την αφαίρεση της μίας ή και των δύο ωοθηκών μπορεί να διευκολύνει αρκετά την ανατομή και την παρασκευή ικανού μήκους φλεβικών μίσχων. Πρέπει να ληφθεί από το χειρουργό ιδιαίτερη προσοχή στην ανατομή της μητρο-ωοθηκικής

φλέβας από τον περιβάλλοντα ιστό της, δεδομένου ότι συχνά διακλαδώνεται σε μικρότερα στελέχη. Έχει παρατηρηθεί ότι στις άτεκνες γυναίκες, οι μητρο-ωοθηκικές φλέβες έχουν τις περισσότερες φορές πολύ μικρή διάμετρο και δεν είναι κατάλληλες για αγγειακή αναστόμωση. Η επιλογή τεσσάρων αγγείων (μητριάων & μητρο-ωοθηκικών - δύο σε κάθε πλευρά) - είναι ο βέλτιστος τρόπος ώστε να εξασφαλιστεί η επαρκής και υψίστης σημασίας για το αποτέλεσμα, φλεβική απορροή του μοσχεύματος. Η απόφραξη θα οδηγήσει αναπόφευκτα σε αγγειακή θρόμβωση. Ένα από τα θεωρητικά πλεονεκτήματα της λήψης μητριάου μοσχεύματος από πτωματική δότρια είναι η δυνατότητα για απρόσκοπτη ανατομή του συνολικού μήκους της μητρο-ωοθηκικής φλέβας. Αυτό ωστόσο δεν είναι πάντοτε επιθυμητό και συνεπώς το πλεονέκτημα σχετικοποιείται καθότι οι μακροσκελείς φλεβικοί μίσχοι είναι επιρρεπείς σε συστροφή και πίεση εκ των έξω και κατ'επέκταση σε αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης. Επιπρόσθετα το απώτερο τμήμα των ωοθηκικών φλεβών είναι συχνά πολύ λεπτοτοιχωματικό και δύσκολο στους αναστομωτικούς χειρισμούς. Για τις μητριάες φλέβες, μία πτωματική δότρια επιτρέπει την ανατομή ενός πολύ καλύτερου και μεγαλύτερου τμήματος της έσω λαγονίου φλέβας σε σχέση με τη ζωντανή δότρια.^{56,95}

Αρτηριακές αναστομώσεις

Η μητριάια αρτηρία διακλαδίζεται από την έσω λαγόνια αρτηρία και την αποφραγμένη ομφαλική αρτηρία. Είναι σημαντικό πριν από τη μεταμόσχευση να αξιολογηθεί προσεκτικά η επάρκεια της μητριάιας αρτηρίας, καθότι η προεγχειρητική της εκτίμηση-απεικόνιση δεν είναι πάντοτε αξιόπιστη. Παρότι λίγα περιστατικά αρτηριακής ανεπάρκειας έχουν μέχρι στιγμής καταγραφεί στις υπάρχουσες σειρές περιστατικών, η παρουσία της καταδικάζει κατά κανόνα την πρόγνωση της μεταμοσχευτικής διαδικασίας. Είναι σύνηθες ότι η αρχική έκπλυση του μοσχεύματος στο "back-table" είναι αργή, αλλά μετά από 10-15 λεπτά, η ροή συνήθως βελτιώνεται. Εάν αυτό δεν συμβεί, μπορεί να υπάρχει πρόβλημα με την αρτηρία του μοσχεύματος. Η αγγειογραφία στο "back table" μπορεί να εξακριβώσει περαιτέρω αυτό το ενδεχόμενο, αλλά συνήθως δεν απαιτείται καθότι το χρώμα της μήτρας (πρέπει να είναι υπόλευκο) και η απρόσκοπτη ροή από τις φλέβες του μοσχεύματος είναι ικανές ενδείξεις για να διαπιστωθεί ένα επαρκές αρτηριακό σύστημα.^{56,95}

Ένας αποφραγμένος αυλός της μητριάιας αρτηρίας μπορεί να ανακατασκευαστεί στο "back-table" τραπέζι, αν και αυτό μερικές φορές μπορεί να αποφευχθεί με καλής ποιότητας προεγχειρητική απεικόνιση, σε περιπτώσεις ζωντανής δότριας. Ως εναλλακτικές λύσεις, δύναται να χρησιμοποιηθούν μικροί κλάδοι της έσω λαγονίου ή αλλογενές αγγειακό μόσχευμα από έτερο δότη. Τέτοια μοσχεύματα είναι συνήθως παρόντα σε οποιοδήποτε μεγάλο μεταμοσχευτικό κέντρο και μπορεί να αποδειχθούν κρίσιμα για το αποτέλεσμα της μεταμόσχευσης.^{56,95}

Ιδανικά και στις περισσότερες περιπτώσεις, η μητριάια αρτηρία απομακρύνεται μαζί με ένα μικρό τμήμα της έσω λαγονίου. Οι αρτηριακές αναστομώσεις ακολουθούν τις τυπικές αγγειοχειρουργικές τεχνικές με μονόκλωνο prolene 6-0 ή 7-0.^{56,95}

Επαναιμάτωση

Ανάλογα με το χρόνο της επέμβασης, οι αγγειακές αναστομώσεις διαρκούν συνήθως 1-2 ώρες. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, η μήτρα πρέπει να διατηρείται σε όσο το δυνατόν πιο χαμηλή θερμοκρασία και να αποφεύγεται η θερμή ισχαιμία. Όταν ολοκληρωθούν και οι τέσσερις αναστομώσεις, η μήτρα επαναιματώνεται μετά την απομάκρυνση των αγγειακών αγκτήρων τύπου «μπουλντόγκ» τόσο στην αρτηρία όσο και στη φλέβα στη μία πλευρά πρώτα, ακολουθούμενη από την έτερη πλευρά χωρίς περαιτέρω καθυστερήσεις. Η «χλωμή»

και υπόλευκη μήτρα πρέπει να επιστρέψει αμέσως στο κανονικό της χρώμα και συνήθως παρατηρείται μικρή ποσότητα αιμορραγίας από το κοιλικό κολόβωμα. Η ροή του αίματος θα πρέπει να εκτιμάται νωρίς χρησιμοποιώντας συσκευές αγγειακού ελέγχου όπως ροόμετρο, Doppler, κάμερα φθορισμού με φλουροσκεΐνη (ICG) ή θερμική κάμερα.^{56,95}

Επιπλοκές

Η πιο συχνή επιπλοκή στο μεταμόσχευση μήτρας μέχρι στιγμής είναι η αγγειακή θρόμβωση της αρτηρίας και της φλέβας.⁷⁵⁸

Πιθανές αιτίες για αρτηριακές αποφράξεις είναι η αρτηριοσκλήρυνση (μπορεί να ελεγχθεί προεγχειρητικά, ιδίως στη ζωντανή δότη, με πληθώρα απεικονιστικών εξετάσεων όπως αξονική ή μαγνητική αγγειογραφία) και η κακή τεχνική δημιουργίας μιας στενής αγγειακής αναστόμωσης (ιατρογενής αιτία).

Οι φλεβικές θρομβώσεις είναι μια άλλη αιτία πρώιμης αποτυχίας της μεταμοσχευτικής διαδικασίας. Οι λόγοι είναι συχνά κακής ποιότητας φλεβικά στελέχη, μικρής διαμέτρου και η συστροφή. Τεχνικά οι φλεβικές αναστομώσεις είναι οι πιο απαιτητικές, περιπλέκονται δε ακόμη περισσότερο στην περίπτωση διενέργειας φλεβικών ανακατασκευών. Στις περιπτώσεις αυτές ο κίνδυνος θρομβώσεων είναι αρκετά υψηλός και η κατάλληλη αντιπηκτική θεραπεία είναι η μέθοδος εκλογής για την διαχείριση αυτών των ζητημάτων.

Εκτός από θρομβώσεις, οι αιμορραγίες είναι γνωστές επιπλοκές σε κάθε μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου. Αυτό αναφέρθηκε επίσης σε μία από τις περιπτώσεις που πραγματοποιήθηκαν στις ΗΠΑ (Cleveland). Οι πρώιμες αιμορραγίες ανακαλύπτονται εύκολα και συνήθως δεν οδηγούν σε κάποιο σημαντικό πρόβλημα, ενώ οι όψιμες αιμορραγίες είναι ύπουλες και δύσκολο να αναγνωριστούν.^{95,96}

Καθήλωση-στερέωση μητριάου μοσχεύματος στην ελάσσονα πύελο

Όπως έχει προαναφερθεί, η μήτρα συγκρατείται στη φυσιολογική της ανατομική θέση από αρκετούς συνδέσμους. Αυτές οι δομές και το μυϊκό υπόστρωμα του πυελικού εδάφους θα εμποδίσουν τη μήτρα να κατέλθει στον κόλπο και τελικά ένα μόνο τμήμα της, ο τράχηλος και εν συνεχεία ο κόλπος να εξέρχεται στο περίνεο. Παρουσιάζει ενδιαφέρον το γεγονός ότι στην πρώτη απόπειρα μεταμόσχευσης ανθρώπινης μήτρας που πραγματοποιήθηκε το 2000 στη Σαουδική Αραβία από τον Fageeh και συν.⁷⁸ η λήπτρια παρουσίασε πρόπτωση του μοσχεύματος μετά από περίπου 3 μήνες από τη μεταμόσχευση. Η μήτρα ανευρέθη εν μέρει νεκρωτική και με θρομβωμένες αρτηρίες και φλέβες. Οι συγγραφείς και οι χειρουργοί υπέθεσαν ότι η πρόπτωση της μήτρας είχε προκαλέσει τη συστροφή των αγγείων του μοσχεύματος και δευτερευόντως λόγω αυτής της μειωμένης αιματικής ροής αίματος προκλήθηκε θρόμβωση. Οι ερευνητές-χειρουργοί δεν στερώναν την μήτρα στην ελάσσονα πύελο, πλην των αγγειακών αναστομώσεων και της κοιλιακής αναστόμωσης. Πρότειναν δε μάλιστα τη στερώνση του μητριάου μοσχεύματος στην έσω επιφάνεια του κοιλιακού τοιχώματος σε μελλοντικές περιπτώσεις για να αποφευχθεί αυτή η επιπλοκή που οδήγησε στην αποτυχία.⁷⁸ Στην πρώτη σουηδική μελέτη το 2013⁷⁸, η χειρουργική ομάδα υπό τον Brännström και τους συνεργάτες του, χρησιμοποίησαν μια πιο επιμελής στρατηγική ενδο-πυελικής συγκράτησης του μοσχεύματος με αποτέλεσμα να μην καταγραφεί καμία περίπτωση πρόπτωση στο follow up που ακολούθησε για τα επόμενα 2-5 έτη.^{57,80}

Φυσιολογική δομική στήριξη της μήτρας σε υποψήφιας λήπτριες

Η μήτρα, συγκρατείται στη φυσιολογική της θέση από αρκετούς συνδέσμους. Ο πλατύς σύνδεσμος είναι μία αποπλατυσμένη δομή περιτοναίου που καλύπτει τη μήτρα από όλες τις πλευρές ιδίως στην οπίσθια όψη. Σε αυτό το μεσομητρικό τμήμα του πλατέως συνδέσμου ανακάμπτουν/ενθουλακώνονται (αναδίπλωση του τοιχωματικού περιτοναίου) τα λαγόνια αγγεία, τα μητριαία αγγεία, οι ουρητήρες και οι στρογγύλοι σύνδεσμοι. Ο στρογγυλός σύνδεσμος, κατάλοιπο του gubernaculum συνδέσμου (προέρχεται από την κάθοδο των ωοθηκών από την οσφυϊκή περιοχή του εμβρύου, όπου σχηματίζονται αρχικά, προς την πύελο), προέρχεται από το κέρασ της μήτρας και προσκολλάται στα μεγάλα χείλη του αιδοίου, μετά από διέλευση από τον βουβωνικό πόρο. Είναι ένα σημαντικό ανατομικό ορόσημο στους περισσότερους τύπους χειρουργικών επεμβάσεων της μήτρας με λαπαροτομία ή με ελάχιστες επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές. Οι στρογγυλοί σύνδεσμοι είναι επίσης παρόντες και αναγνωρίζονται εύκολα σε ασθενείς με το σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), οι οποίοι ήταν οι πιο συνηθισμένοι ασθενείς ως λήπτες μητριαίου μοσχεύματος. Στην περίπτωση που η αιτία της πλήρους υπογονιμότητας είναι η υστερεκτομή, για οποιαδήποτε αιτία, αυτοί οι σύνδεσμοι μπορούν να βρεθούν στο πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα, κοντά στον βουβωνικό σύνδεσμο.^{3,61}

Οι καρδανάλιοι σύνδεσμοι είναι επίσης γνωστοί ως πλευρικοί, εγκάρσιοι σύνδεσμοι του τραχήλου της μήτρας ή σύνδεσμοι του Mackenrodt. Δεν είναι εμφανείς ως διακριτοί σύνδεσμοι αλλά είναι μάλλον μια περιοχή με πυκνή εξωκυτταρική ουσία πλούσια σε κολλαγόνο μεταξύ του πλευρικού τμήματος του τραχήλου/κόλπου και του πλευρικού πυελικού τοιχώματος.^{6,97}

Οι ιερο-μητρικοί/ ιερο-τραχηλικοί σύνδεσμοι οδηγούν σε κάθε πλευρά του ορθού, για να συνδέσουν την πλάγια και ραχιαία πλευρά του τραχήλου με την πρόσθια και πλευρική πλευρά του ιερού οστού. Αυτοί οι σύνδεσμοι υπάρχουν επίσης σε ασθενείς με MRKH, σε ασθενείς με προ ηγηθείσα υστερεκτομή είναι απαιτητική η εντόπισή του.⁹⁸

Τεχνική σταθεροποίησης

[Παρακάτω περιγράφεται μια τεχνική προσέγγιση καθήλωσης του μητριαίου μοσχεύματος στην ελάσσονα πύελο της λήπτριας, προερχόμενο από την πρακτική κυρίως της σουηδικής ομάδας του Brännström και σε μόσχευμα προερχόμενο από ζωντανή δότρια με ή χωρίς MRKH]^{57,85}

Είναι πολύ σημαντικό στην ανατομή της λήψης του οργάνου να υπάρχει μέριμνα για την παράλληλη κινητοποίηση στο μόσχευμα στηρικτικών δομών που θα χρησιμοποιηθούν ως ικρίωμα στην καθήλωση του οργάνου στη λήπτρια του μοσχεύματος. Κατά συνέπεια ένα εκτεταμένο flap του περιτοναίου της ουροδόχου κύστεως πρέπει να παρασκευάζεται. Επιπλέον πρέπει να διατηρούνται στο μόσχευμα μακρά (3 – 4cm) τμήματα των στρογγυλών και ιερομητρικών συνδέσμων. Οι απολήξεις αυτών των συνδέσμων θα πρέπει να σημαίνονται με ράμματα για να μπορούν να αναγνωριστούν εύκολα κατά τη μεταμόσχευση. Η πυελική κοιλότητα της λήπτριας πρέπει επίσης να προετοιμαστεί με τοποθέτηση ραμμάτων στερέωσης (μη απορροφήσιμων πάντοτε) στους στρογγυλούς συνδέσμους, στους ιερο-μητρικούς συνδέσμους και συνδέσμους του Mackenrodt. Τα ράμματα στερέωσης του ιερο-μητρικού συνδέσμου στις λήπτριες πρέπει να τοποθετηθούν κεφαλικά στην κοιλιακή τομή και τα άλλα τέσσερα ράμματα ουραίως πάνω από το ηβικό οστό, όταν το μόσχευμα μήτρας τοποθετηθεί στη θέση του στην πυελική κοιλότητα και προετοιμαστεί χειρουργική επέμβαση για τις αγγειακές αναστομώσεις.

Η πρώτη διαδικασία κατά τη μεταμόσχευση είναι η ολοκλήρωση των αγγειακών αναστομών, συνήθως τουλάχιστον τεσσάρων συνδέσεων μεταξύ τους στα έξω λαγόνια αγγεία. Όταν εξασφαλιστεί η κατάλληλη επαναιμάτωση του μοσχεύματος, η μεγαλύτερη κολπική-κολπική αναστόμωση θα συρραφεί και ο κόλπος θα κλείσει έγκαιρα για να ελαχιστοποιηθεί η βακτηριακή επιμόλυνση και διασπορά.

Σε αυτό το στάδιο η μήτρα εμποδίζεται να κινείται ή να στρίβει, αλλά εξακολουθεί να είναι πολύ ευαίσθητη σε κινήσεις που μπορεί να είναι επιβλαβείς για τις λεπτές γραμμές των αναστομωμένων αγγείων. Στη συνέχεια, ξεκινά η διαδικασία στερέωσης με το πρώτο μέρος της να συνδέονται οι ιερο-μητρικοί σύνδεσμοι της λήπτριας με του μοσχεύματος στα ήδη τοποθετημένα μη απορροφήσιμα ράμματα κατά την ανατομή προετοιμασίας της λήπτριας. Κατά τη διάρκεια αυτής της διαδικασίας, η μήτρα πρέπει να στραφεί απαλά προς τα εμπρός για να υπάρξει ικανοποιητική έκθεση της ορθοκολπικής περιοχής. Εν συνεχεία, τα ράμματα των καρδινικών συνδέσμων προσαρμόζονται και τοποθετούνται. Τα μη-απορροφήσιμα ράμματα προσάρτησης μπορεί να έχουν τοποθετηθεί στον παρατραχηλικό ιστό μιας ασθενούς με προηγούμενη υστερεκτομή ή μη υγιείς μητριάιο κατάλοιπο σε ασθενείς με MRKH. Συνδέονται αυτά τα ράμματα στο κολπικό χείλος του μοσχεύματος, ακριβώς πάνω από τη γραμμή αναστόμωσης του κόλπου και όχι στον τράχηλο, για να μην διαταραχθεί τη ροή του αίματος στον τράχηλο. Ακολουθώντας, οι στρογγύλοι σύνδεσμοι συνδέονται μεταξύ τους. Αυτή η χειρουργική επέμβαση επιτυγχάνεται εύκολα και μπορεί να γίνει χωρίς καμία κίνηση της μήτρας. Τέλος, συρράπτεται το περιτοναϊκό flap της ουροδόχου κύστης του μοσχεύματος πάνω από την ουροδόχο κύστη της λήπτριας. Το περιτοναϊκό flap της ουροδόχου κύστης θα έχει πλάτος περίπου 4-5 εκατοστά όταν τανίζεται και θα πρέπει να εκτείνεται από τον ένα στρογγυλό σύνδεσμο έως τον αντί-πλευρο στρογγυλό σύνδεσμο. Προσαρμόζεται με ράμματα σε 3-4 σημεία κοντά στον τράχηλο, που είναι τοποθετημένα μόνο μέσω του σπλαχνικού περιτοναίου της ουροδόχου κύστης της λήπτριας. Στη συνέχεια, ράβεται η άκρη του περιτοναϊκού flap του μοσχεύματος στο ανώτερο τμήμα της ουροδόχου κύστης, έτσι ώστε να επικαλύπτει το θόλο της ουροδόχου κύστης. Αυτή η περιτοναϊκή προσκόλληση/κατασκευή δεν είναι σημαντική μόνο για τη στερέωση του μητριάιου μοσχεύματος αλλά και για την πρόληψη της εντεροκήλης στην κοιλότητα μεταξύ της πρόσθιας επιφάνειας του μοσχεύματος και της ουροδόχου κύστης της λήπτριας.

Απομάκρυνση μητριάιου μοσχεύματος

Η μεταμόσχευση μήτρας είναι μια νέα θεραπεία της υπογονιμότητας, η οποία έχει αποδειχθεί επιτυχής σε διάφορα περιβάλλοντα παγκοσμίως, τόσο από ζωντανό όσο και από πτωματικό δότη. Υπάρχουν πολλά ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της μεταμόσχευσης μήτρας σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων. Είναι ένας τύπος μεταμόσχευσης που πραγματοποιείται για να δημιουργήσει μια νέα ζωή εντός της λήπτριας και όχι για να σώσει τη ζωή της. Επιπλέον, όλες οι παραδοσιακές μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων προορίζονται για ισόβια χρήση, αντίθετα η μεταμόσχευση μήτρας είναι μια διαδικασία με ημερομηνία τερματισμού. Συνεπώς, το μόσχευμα μήτρας πρέπει να αφαιρεθεί με υστερεκτομή, αφότου η λήπτρια ολοκληρώσει το αναπαραγωγικό της πρόγραμμα με ένα ή περισσότερα τέκνα.

Η υστερεκτομή είναι η πιο κοινή γυναικολογική χειρουργική επέμβαση που πραγματοποιείται παγκοσμίως και περίπου 400.000 υστερεκτομές να πραγματοποιούνται ετησίως στις ΗΠΑ.^{99,100} Παρ' όλα αυτά, η υστερεκτομή που πραγματοποιείται μετά από μεταμόσχευση μήτρας, είναι διαφορετική από μια συνηθισμένη υστερεκτομή για λόγους, όπως η διαφορετική θέση των αρτηριών και των φλεβών της μήτρας και η ανάγκη πλήρους

απομάκρυνσης των αγγειακών μίσχων του μοσχεύματος, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η μελλοντική ανοσοποίηση της λήπτριας. Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις θα υπάρχουν πυκνές συμφύσεις και οι ουρητήρες συνήθως μετατοπίζονται σε μια άτυπη ανατομική θέση.

Γενικές αρχές και ενδείξεις υστερεκτομής

Υπάρχουν ορισμένα ειδικά χαρακτηριστικά της μεταμοσχευμένης μήτρας σε σχέση με την αφαίρεση της. Το μόσχευμα προορίζεται για χρήση για περιορισμένο χρονικό διάστημα, αλλά η πραγματική λειτουργικότητα του δεν εμφανίζεται παρά μόνο μετά από αρκετούς μήνες από τη μεταμόσχευση. Αν και οι πρώτες εμμηνορρυσίες και η υπερηχογραφικά επαληθευμένη φυσιολογική διακύμανση στην ανάπτυξη του ενδομητρίου κατά τη διάρκεια του καταμήνιου κύκλου είναι ενδείξεις μιας λειτουργικής μήτρας, η πραγματική λειτουργικότητα δεν εμφανίζεται μέχρι να γίνουν προσπάθειες για επίτευξη εγκυμοσύνης. Μέχρι στιγμής οι περισσότερες προσπάθειες εμβρυομεταφοράς γίνονται μετά την πάροδο του πρώτου έτους, προκειμένου να αποφευχθεί η εγκυμοσύνη σε μια περίοδο αυξημένου κινδύνου για επεισόδια οξείας απόρριψης. Ορισμένες μεταμοσχευτικές ομάδες, με δημοσιευμένες κυήσεις, ξεκίνησαν την εμβρυομεταφορά στους 6 μήνες, αλλάζοντας ως έναν βαθμό το ψυχολογικό όριο του έτους. Το πλήρες δυναμικό της μεταμοσχευμένης μήτρας θα αποδειχθεί μόνο όταν η εγκυμοσύνη τερματιστεί και το κύημα έχει γεννηθεί ζωντανό. Ο χρόνος που απαιτείται για την εγκυμοσύνη και τον τοκετό ενός ή περισσότερων κυημάτων πρέπει να εξισορροπηθεί/εξορθολογιστεί έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο χρόνος έκθεσης της λήπτριας σε ανοσοκαταστολή.

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις για την υστερεκτομή μετά από μεταμόσχευση μήτρας, και αυτές παρατίθενται και συζητούνται παρακάτω.

Ένας προφανής λόγος για υστερεκτομή είναι μια πρώιμη αγγειακή επιπλοκή του μοσχεύματος με θρόμβωση των αγγειακών αναστομώνσεων και μίσχων. Έχουν γίνει προσπάθειες χειρουργικής απομάκρυνσης του θρόμβου (θρομβεκτομή) ή ακόμη και της δημιουργίας νέων αγγειακών αναστομώνσεων. Είναι πολύ σημαντική η έγκαιρη διάγνωση, κυρίως μέσω της γυναικολογικής εξέταση του τραχήλου της μήτρας. Αυτός ο τύπος επιπλοκών εμφανίζεται συνήθως κατά τις πρώτες 2 εβδομάδες. Η υστερεκτομή συχνά πραγματοποιείται εύκολα σε αυτό το στάδιο, καθώς δεν έχουν αναπτυχθεί στερεές συμφύσεις.

Μια άλλη αιτία για υστερεκτομή πριν από απόπειρες επίτευξης εγκυμοσύνης είναι τα ευρήματα μη λειτουργικότητας του μητριάιου μοσχεύματος. Μια πρώιμη ένδειξη μπορεί να είναι η χαμηλή άρδευση του μοσχεύματος. Η μειωμένη αιματική ροή στη μήτρα θα επηρεάσει πρωτίστως το σώμα της μήτρας, εκεί όπου τα αιμοφόρα αγγεία, με τις σπειροειδείς αρτηρίες, διεισδύουν στη μήτρα από τον ορογόνο, μέσω του μυομητρίου και με ένα εκτεταμένο δίκτυο αρτηριδίων και τριχοειδών αγγείων στο στρώμα του ενδομητρίου. Αυτή η χαμηλή ροή αίματος στις περισσότερες περιπτώσεις θα είναι επιβλαβής για την ομαλή λειτουργία του ενδομητρίου. Κατά συνέπεια, δεν θα εμφανιστούν εμμηνορρυσιακοί κύκλοι ούτε η τυπική υπερηχογραφική διαστρωμάτωση του ενδομητρίου. Η εξωγενής χορήγηση οιστραδιόλης μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση, ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις θα απαιτηθεί διαγνωστική υστεροσκόπηση με λήψη σχετικών βιοψιών από το ενδομήτριο. Εάν υπάρχουν οπτικά μακροσκοπικά ευρήματα μη βιώσιμου ενδομητρίου και εάν ιστοπαθολογικά ευρήματα των βιοψιών δείχνουν απουσία ενδομητρίου, τότε η υστερεκτομή αποτελεί μονόδρομος.

Μια αιτία για την υστερεκτομή πριν ή μετά την εγκυμοσύνη είναι μια σοβαρή ενδομητρίτιδα.

Στην δεύτερη δημοσιευμένη σειρά περιστατικών της σουηδικής ομάδας, μια λήπτρια εμφάνισε ενδομητρίτιδα αρκετούς μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η ενδομητρίτιδα δεν μπόρεσε να αντιμετωπιστεί επιτυχώς παρά την παρατεταμένη χορήγηση ενδοφλέβιας αντιβιοτικής αγωγής και των επανειλημμένων προσπαθειών χειρουργικής κένωσης του αναπτυσσόμενου αποστήματος. Ο μολυσματικός παράγοντας ήταν ένας εντερόκοκκος. Αναπτύχθηκαν σημάδια σηψαιμίας και η μήτρα αφαιρέθηκε 3,5 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Σημειούται ότι η εν λόγω μήτρα δεν είχε εμφανίσει καμία αυτόματη έμμηνο ρύση μετά από τη μεταμόσχευση.¹⁰¹

Μια άλλη αιτία πρόωρης υστερεκτομής είναι η οξεία ή χρόνια απόρριψη, η οποία είναι ανθεκτική στη θεραπεία με αποτέλεσμα μη αναστρέψιμη βλάβη της μήτρας. Τα επεισόδια απόρριψης είναι συχνότερα κατά τους πρώτους 8 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, αλλά μπορεί να εμφανιστούν και αργότερα και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ένας λόγος για την πρόωμη υστερεκτομή μπορεί επίσης να είναι η σοβαρή συνοσηρότητα, η οποία είναι ασυμβίβαστη με μελλοντική εγκυμοσύνη ή τη συνεχιζόμενη ανοσοκαταστολή. Παραδείγματα αυτών των σωματικών ασθενειών είναι η κακοήθεια, η σοβαρή καρδιοπάθεια και η σοβαρή, χρόνια πνευμονική νόσος.

Η ανοσοκαταστολή που χορηγείται για την αποφυγή απόρριψης του μοσχεύματος μήτρας έχει συγκεκριμένες ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωρη υστερεκτομή. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σχετίζονται κυρίως με επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, οι σοβαρές λοιμώξεις, η ανάπτυξη διαβήτη και κακοήθειας.

Μια αιτία πρόωρης υστερεκτομής είναι όταν η μεταμοσχευμένη μήτρα δεν έχει επιτύχει βιώσιμη κύηση παρά τις επανειλημμένες εμβρυομεταφορές. Δεν υπάρχουν δεδομένα για το πόσες προσπάθειες εμβρυομεταφοράς μπορούν να γίνουν αποδεκτές, ωστόσο η σουηδική ομάδα θεωρεί τον αριθμό είκοσι ως πλέον επαρκή.¹⁰² Υπάρχουν ασθενείς που θα υποστούν επαναλαμβανόμενες αποβολές. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να συνεχίσουν με επαναλαμβανόμενες προσπάθειες εγκυμοσύνης. Αριθμός αποβολών > 8-10 και με την προϋπόθεση ότι έχουν διερευνηθεί πλήρως (συμπεριλαμβανομένης και της υστεροσκόπησης) τα αίτια υπογονιμότητας, για εντοπισμό τυχόν ιάσιμης παθολογίας, δικαιολογούν την υστερεκτομή.

Η πιο προφανής αιτία για την υστερεκτομή είναι όταν το μόσχευμα μήτρας έχει επιτελέσει τον σκοπό του και έχει γεννηθεί ο επαρκής αριθμός νεογνών. Μέχρι στιγμής, έχουν δημοσιευθεί δεδομένα για μέχρι δύο κυήσεις από μεταμοσχευμένη μήτρα. Σε πολλές μάλιστα περιπτώσεις η υστερεκτομή διενεργούνταν μετά τον τοκετό. Στις περισσότερες όμως περιπτώσεις υστερεκτομή διενεργούνταν 3 μήνες μετά τον τοκετό. Γενικώς, συστήνεται το μόσχευμα να αφαιρείται μετά από 5-6 χρόνια από τη μεταμόσχευσή του, αποφεύγοντας την περαιτέρω άσκοπη έκθεση στους κινδύνους της ανοσοκαταστολής (νεφρική βλάβη, αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων, υπέρτασης, διαβήτη, κακοηθειών).

Είναι πολύ σημαντικό, να εκτιμάται και να υποστηρίζεται σε οποιαδήποτε απόφαση η μεταμοσχευμένη λήπτρια από τη μεταμοσχευτική ομάδα και από ειδικούς ψυχικής υγείας.

Χειρουργικές τεχνικές υστερεκτομής μετά από μεταμόσχευση

[Η συγκεκριμένη μέθοδος υποστηρίζεται και διενεργείται κυρίως από τη σουηδική ομάδα¹⁰³]

Όπως προαναφέρθηκε, η υστερεκτομή μοσχευμάτων μήτρας μπορεί να πραγματοποιηθεί ως οξεία ή εκλεκτική διαδικασία και σε ορισμένες περιπτώσεις αμέσως μετά από καισαρική τομή. Προ-εγχειρητικά, συνιστάται η εισαγωγή ουρητηρικών JJ για τη διευκόλυνση της αναγνώρισης των ουρητήρων, προκειμένου να επιτευχθεί η απαιτούμενη ανατομή και να αποφευχθεί ο τραυματισμός των ουρητήρων. Αυτό κατά προτίμηση πραγματοποιείται κατά τη διάρκεια της αναισθησίας ακριβώς πριν από τη χειρουργική επέμβαση της υστερεκτομής. Τα αγγεία της μήτρας πρέπει να αφαιρεθούν πλήρως και με ασφάλεια για ανοσολογικούς λόγους. Η χειρουργική διαδικασία ξεκινά με μέση υπομφάλια τομή του δέρματος, επί της παλαιάς τομής. Με την είσοδο στην περιτοναϊκή κοιλότητα, παρασκευάζονται λεπτομερώς η μήτρας συμπεριλαμβανομένου του τραχήλου και του κόλπου, τα μητριάα αγγεία, η ουροδόχος κύστη και οι ουρητήρες.

Οι στρογγυλοί σύνδεσμοι πρέπει να διαιρεθούν αμφοτερόπλευρα και θα ακολουθήσει διατομή του περιτοναίου της ουροδόχου κύστης, με ανατομή της ουροδόχου κύστης από τη μήτρα και το κοιλιακό τμήμα του τραχήλου. Τα αγγεία της μήτρας στις περισσότερες περιπτώσεις θα έχουν έκτοπη ανατομική θέση και τυπικά εντοπίζονται κοιλιακά, αφού οι αναστόμωσεις έχουν γίνει στα έξω λαγόνια αγγεία, σε μικρότερη απόσταση από την έκφυσή τους έως τη διασταύρωσή τους πάνω από τους ουρητήρες. Όλες οι αγγειακές αναστομώσεις πρέπει να αναγνωρίζονται και να παρασκευάζονται με προσοχή. Η αρτηριακή αναστόμωση κατά προτίμηση διατέμνεται πρώτα και η μητριάα αρτηρία αποκολλάται και αφαιρείται από την είσοδο στην έξω λαγόνια αρτηρία. Ένα μικρό κολόβωμα της αρτηρίας του μοσχεύματος δίπλα στην αναστόμωση μπορεί να παραμείνει για να κλείσει με ασφάλεια το αγγείο χωρίς στένωση του αυλού της έξω λαγονίου αρτηρίας.

Στη συνέχεια, στις περισσότερες περιπτώσεις, η φλεβική αναστόμωση είναι πιο εύκολο να παρασκευαστεί. Η φλέβα διαχωρίζεται απαλά στην είσοδο της στην έξω λαγόνια φλέβα και αφαιρείται με παρόμοιο τρόπο με την περιγραφείσα διατομή της αρτηρίας. Η διαδικασία πραγματοποιείται με προσεκτική αναγνώριση και διαφύλαξη του ουρητήρα και στη συνέχεια επαναλαμβάνεται στην άλλη πλευρά η ίδια ακριβώς διαδικασία. Το επόμενο βήμα είναι να ακολουθηθούν τα αγγεία προς τη μήτρα και να κινητοποιηθεί η μήτρα και τα παραμήτρια συμπεριλαμβανομένων των αγγείων της μήτρας μέχρι τον τράχηλο και να αναγνωριστεί ο κόλπος. Στη συνέχεια, ο κόλπος διανοίγεται και διατέμνεται- το μητριάο μόσχευμα απομακρύνεται. Ακολουθεί συρραφή του κόλπου. Διενεργείται επιμελής αιμόσταση και συγκλείονται τα κοιλιακά τοιχώματα. Συνήθως δεν υπάρχει ανάγκη και ένδειξη τοποθέτησης ενδοκοιλιακής παροχέτευσης.

Επιπλοκές

Σε οποιαδήποτε χειρουργική επέμβαση όπως η υστερεκτομή μπορεί να εμφανιστούν επιπλοκές.¹⁰⁴ Η σοβαρότητα των επιπλοκών οφείλεται στη χειρουργική επέμβαση και την πολυπλοκότητα που αυτή εκτελείται καθώς και στους παράγοντες κινδύνου του ίδιου του ασθενούς.^{105,106} Η επίπτωση και ο τύπος των επιπλοκών στην υστερεκτομή μετά από μεταμόσχευση είναι ακόμα άγνωστος, καθώς πολύ λίγα περιστατικά έχουν δημοσιευτεί. Στο σουηδικό κέντρο έχουν δημοσιευτεί αιματώματα στο κοιλιακό κολόβωμα και μετεγχειρητική κήλη ένα χρόνο μετά την υστερεκτομή.¹⁰⁷ Εάν εξαιρεθεί το γεγονός της υπολειπόμενης ανοσοκαταστολής μετά την απομάκρυνση του μοσχεύματος και του συνακόλουθου αυξημένου κινδύνου για λοιμώξεις και καθυστερημένη επούλωση, ο κίνδυνος μετεγχειρητικών επιπλοκών μπορεί να προσδιοριστεί το 7-8%, ανάλογα με την υστερεκτομή για καλοήγη νόσο.¹⁰⁴ λαμβάνοντας ωστόσο υπόψη το γεγονός του κατά κανόνα νεότερων ασθενών. Το μόνο σίγουρο είναι ότι η χειρουργική επέμβαση απαιτεί έμπειρους χειρουργούς

με λεπτομερή γνώση της ανατομίας της μεταμοσχευμένης μήτρας και επίσης κατανόηση των επιπλοκών που σχετίζονται με την ανοσοκαταστολή. Η δημιουργία παγκόσμιου μητρώου μητριάων μεταμοσχεύσεων από τη Διεθνή Εταιρεία Μεταμόσχευσης Μήτρας (ISUTx) θα αποκαλύψει στο μέλλον τις ακριβείς επιπλοκές που πρέπει να ληφθούν υπόψη.

Γ ΜΕΡΟΣ-ΜΕΤΑ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΗΤΡΑΣ

Ανοσοκαταστολή στη μεταμόσχευση μήτρας

Ανοσοκαταστολή και θεραπεία απόρριψης

Παρόλο που οι αρχές της ανοσοκαταστολής στη μεταμόσχευση μήτρας βασίζονται σε μεγάλο βαθμό στην εμπειρία της μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, ένα μοναδικό σύνολο προκλήσεων προκύπτει.^{108,109} Αρκετή γνώση και εμπειρία έχει αποκτηθεί μέσω ζωικών μοντέλων μεταμόσχευσης μήτρας¹¹⁰ τόσο στο ίδιο το ανοσοκατασταλτικό οπλοστάσιο που διαθέτουμε, τον σχεδιασμό ιδιαίτερων πρωτοκόλλων ανοσοκαταστολής που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία ένταξης, συντήρησης και απόρριψης για μεταμόσχευση μήτρας καθώς και η διαχείριση του μοναδικού ανοσολογικά γεγονότος της εγκυμοσύνης. Η ανοσοκαταστολή γενικά εφαρμόζεται ως ανοσοκαταστολή συντήρησης που συνήθως αποτελείται από διπλή ή τριπλή ανοσοκαταστολή μετά από περιεγχειρητική θεραπεία ένταξης. Η θεραπεία απόρριψης είναι συνήθως βραχυπρόθεσμη και βασίζεται σε κλινικά ή ιστολογικά στοιχεία.

Ανοσοκαταστολή ένταξης

Η εισαγωγική θεραπεία χορηγείται πριν, κατά τη διάρκεια και για βραχυπρόθεσμη περίοδο, μετά τη μεταμόσχευση για να βελτιωθούν οι αλλοάνοσες αποκρίσεις που ξεκίνησαν μετά την αναγνώριση του αλλομοσχεύματος. Η ανοσοκατασταλτική εισαγωγική θεραπεία συνήθως αποτελείται από μονο- ή πολυκλωνικά αντισώματα και μια αυξημένη δόση στεροειδών.¹⁰⁸ Οι παράγοντες επαγωγής χρησιμοποιούνται στην πλειοψηφία των πρωτοκόλλων ανοσοκαταστολής συμπαγών οργάνων και προσφέρουν την ευκαιρία να αποσυρθούν τα κορτικοστεροειδή και να μειωθεί η ανοσοκαταστολή συντήρησης, ελαχιστοποιώντας έτσι τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με αυτούς τους παράγοντες.¹¹¹ Η αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (anti-thymocyte globulin, ATG) αποτελείται από καθαρμένες πολυκλωνικές ανοσοσφαιρίνες από τους ορούς κουνελιών ή αλόγων που έχουν ανοσοποιηθεί με ανθρώπινα θυμοκύτταρα ή T-κυτταρικές σειρές.¹¹² Η ATG στοχεύει σε μια μεγάλη ποικιλία πρωτεϊνικών αντιγόνων επιφανείας λεμφοκυττάρων, συμπεριλαμβανομένων δεικτών όπως CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45, HLA-DR, HLA Class I βαριές αλυσίδες και βήτα 2 μικροσφαιρίνη και σε άλλους τύπους κυττάρων όπως, κοκκιοκύτταρα, αιμοπετάλια, κύτταρα μυελού των οστών. Μπορεί επίσης να βελτιώσει την ανταπόκριση σε B κύτταρα, φυσικά κύτταρα δολοφόνους (NK cells) και δενδριτικά κύτταρα. Η εξάντληση των T κυττάρων προκαλείται από εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα λύση ή απόπτωση από την ενεργοποίηση των T-κυττάρων. Αν και έχουν χαρακτηριστεί οι βασικές αρχές σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο η ATG ασκεί τις ανοσοκατασταλτικές τις επιδράσεις, πολλοί μηχανισμοί δράσης της παραμένουν ακόμα άγνωστοι.¹¹³ Η συνήθης δοσολογία της ATG που χορηγείται πριν από την επαναϊμάτωση των μοσχευμάτων στερεών οργάνων είναι 1,5mg/kg iv μία φορά ημερησίως για 4-7 ημέρες είτε σε υψηλή ροή σε κεντρική φλέβα είτε με βραδεία έγχυση σε περιφερική φλέβα. Ωστόσο, υπάρχουν μεγάλες διαφοροποιήσεις στη δοσολογία και το χρόνο χορήγησης στις μελέτες για μεταμόσχευση μήτρας, που έχουν δημοσιευτεί μέχρι στιγμής. Η χορήγηση της σφαιρίνης χρήζει ιδιαίτερης προσοχής και στενής παρακολούθησης των ασθενών καθώς μπορεί να προκληθεί το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών με κλινικά συμπτώματα όπως υπόταση, ταχυκαρδία και πνευμονικό οίδημα. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων μπορεί να μειωθεί γρήγορα και συνήθως παρακολουθούνται καθημερινά

κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Σπάνια, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν αιματολογικές διαταραχές που εμφανίζεται έως και 1–3 εβδομάδες μετά την τελευταία χορήγηση δόσης με συμπτώματα που περιλαμβάνουν διαλείποντες πυρετούς, πολυαρθραλγία και οξεία νεφρική ανεπάρκεια.

Το Basiliximab είναι ένα εξανθρωπισμένο και χημειοκίνο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG που συνδέεται επιλεκτικά με την α -υπομονάδα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης (IL-2R α ;CD25) στην επιφάνεια των ενεργοποιημένων Τ κυττάρων, αναστέλλοντας έτσι την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Τ λεμφοκυττάρων που προκαλούνται από IL-2.¹¹⁴ Η συνήθης δοσολογία του basiliximab για ενήλικες είναι 20mg που χορηγείται μετεγχειρητικά, με μια δεύτερη δόση να εφαρμόζεται την 4η ημέρα μετά τη μεταμόσχευση.¹¹¹ Ενώ το basiliximab έχει συγκρίσιμη ανοσοκατασταλτική αποτελεσματικότητα με την ATG σε ασθενείς τυπικού κινδύνου¹¹⁵, οι επιδράσεις φαίνονται λιγότερο ισχυρές σε μεταμοσχευμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Το Basiliximab χρησιμοποιείται επί του παρόντος στη μελέτη της Σουηδίας με ρομποτική υποβοήθηση ζωντανής δότριας μήτρας, με έξι ολοκληρωμένες χειρουργικές επεμβάσεις το 2017–2018.⁹³ Σε σύγκριση με την επαγωγή με alemtuzumab, το basiliximab σχετίζεται με πιο συχνά επεισόδια οξείας απόρριψης που επιβεβαιώνονται από βιοψία. Το basiliximab βρέθηκε να είναι τόσο ανεκτό όσο το εικονικό φάρμακο και φάνηκε να έχει ευνοϊκό προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών σε σύγκριση με την ATG.¹¹⁵

Το Alemtuzumab είναι ένα εξανθρωπισμένο αντι-CD52 μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με το CD52, προκαλώντας μια εξαρτώμενη από αντισώματα λύση των Τ και Β λεμφοκυττάρων. Παρόλο που δεν υπάρχει συμφωνία (consensus) σχετικά με ένα τυπικό δοσολογικό σχήμα του alemtuzumab, δόσεις 20-30mg την ημέρα της χειρουργικής επέμβασης μεταμόσχευσης, με μια δεύτερη δόση στις μετεγχειρητικές ημέρες 1 ή 4 έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές.¹¹⁶ Ενώ μια μετα-ανάλυση δεν βρήκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια του alemtuzumab έναντι της ATG¹¹⁷, μεμονωμένες μελέτες έχουν δείξει ότι το alemtuzumab μειώνει τον κίνδυνο οξείας απόρριψης από βιοψία σε σύγκριση με τα αντισώματα IL-2R. Η ανοσοκατασταλτική αποτελεσματικότητα ήταν συγκρίσιμη με τη θεραπεία με ATG¹¹⁸, ειδικά σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου.¹¹⁹ Προς το παρόν, δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με το alemtuzumab στη μεταμόσχευση μήτρας.

Ανοσοκαταστολή συντήρησης

Αναστολείς καλσινευρίνης

Η κυκλοσπορίνη (CyA) και το τακρόλιμους (Tac) είναι οι δύο κυρίαρχοι αναστολείς της καλσινευρίνης που χρησιμοποιούνται στη μεταμόσχευση μήτρας. Το tacrolimus χρησιμοποιήθηκε κατά προτίμηση στις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων, με βάση κλινικές μελέτες που υποδηλώνουν ένα ελαφρώς πιο ισχυρό ανοσοκατασταλτικό δυναμικό.^{120–123} Το Tac ήταν επίσης η προτιμώμενη ανοσοκαταστολή συντήρησης σε μεταμόσχευση μήτρας. Το Tac είναι ένα μακρολίδιο που προέρχεται από μύκητα του εδάφους¹²⁴ που αναστέλλει την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των Τ-λεμφοκυττάρων καθώς και την απόκριση των Β-κυττάρων που εξαρτώνται από τα Τ-βοηθητικά κύτταρα. Οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν την επαρκή δόση για να επιτύχουν θεραπευτικές για το φάρμακο συγκεντρώσεις αίματος, 12 ώρες μετά την τελευταία λήψη του φαρμάκου, με θεραπευτικό εύρος 8-12ng/mL. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του Tac περιλαμβάνουν νεφροτοξικότητα, τρόμο, διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος, τριχόπτωση και υπεργλυκαιμία. Δεν είναι γνωστό εάν η ενδομήτρια έκθεση στο Tac επηρεάζει την εμβρυϊκή ανάπτυξη, αλλά ο

παράγοντας έχει θεωρηθεί ασφαλής στην εγκυμοσύνη και το θηλασμό.¹⁰⁹ Πιο πρόσφατα, δισκία Tac παρατεταμένης αποδέσμευσης έγιναν διαθέσιμα επιτρέποντας τη λήψη του φαρμάκου μία φορά την ημέρα. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει βελτιωμένη συμμόρφωση^{125,126} και μικρότερη διακύμανση των επιπέδων του φαρμάκου, ενισχύοντας κατ' επέκταση την επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων. Ενώ το δισκίο Tac παρατεταμένης αποδέσμευσης και το δοσολογικό σχήμα δύο φορές την ημέρα έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης, τα σκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης συσχετίστηκαν με μειωμένες μέγιστες συγκεντρώσεις και καθυστέρηση χρόνου μέχρι τη μέγιστη συγκέντρωση. Ως εκ τούτου, με βάση τα αυστηρότερα κριτήρια για τη χρήση φαρμάκων στενού θεραπευτικού εύρους, τα σκευάσματα άμεσης αποδέσμευσης και τα αντίστοιχα παρατεταμένης αποδέσμευσης **δεν** είναι βιοϊσοδύναμα [όσον αφορά την περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου από 0 έως 24 ώρες (AUC₀₋₂₄) ή την ελάχιστη συγκέντρωση (C_{min})] και συνεπώς απαιτείται κατάλληλη τροποποίηση της δοσολογίας εάν αλλάξει το δοσολογικό σχήμα από δύο φορές την ημέρα σε μία φορά ημερησίως.¹²⁷

Αξίζει να αναφερθεί ότι η σουηδική ομάδα του Brännström εφάρμοσε τη μονοθεραπεία με Tac πριν από τη μεταφορά εμβρύου εάν οι βιοψίες του τραχήλου της μήτρας δεν αναδείκνυαν απόρριψη και σε ορισμένες περιπτώσεις με συχνά επεισόδια απόρριψης, η mycophenolate mofetil (MMF, CellCept®) αντικαταστάθηκε από την αζαθειοπρίνη (AZA).^{101,128,129} Ομοίως, στην κινεζική ομάδα με λήψη μοσχεύματος από ζωντανή δότρια και ρομποτική υποβοήθηση⁸³, η ανοσοκαταστολή συντήρησης που ξεκίνησε αρχικά με Tac, MMF και στεροειδή μειώθηκε σε μονοθεραπεία με Tac πριν από την εμβρυομεταφορά για να αποφευχθούν πιθανές εμβρυϊκές δυσπλασίες που προκαλούνται από τη MMF.⁸³

Κατά τη διάρκεια της κύησης, ως αποτέλεσμα της αύξησης του μητρο-εμβρυϊκού όγκου αίματος και του μεταβολισμού του πλακούντα, τα επίπεδα του αναστολέα της καλσινευρίνης μπορεί να διακυμανθούν και ως εκ τούτου πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να διατηρούνται επαρκείς συγκεντρώσεις στο αίμα.¹⁰⁹ Δύο πρόσφατες μελέτες σχετικά με τη χρήση του Tac στην εγκυμοσύνη συνέστησαν να αυξηθεί σημαντικά η δοσολογία του αναστολέα καλσινευρίνης για να διατηρηθούν τα επίπεδα στόχων κατά τη διάρκεια της κύησης.^{130,131} Ωστόσο, άλλες μελέτες συνιστούν επίσης τη χορήγηση σταθερής δόσης αναστολέα καλσινευρίνης πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ανεξάρτητα από οποιαδήποτε μείωση των επιπέδων του αναστολέα καλσινευρίνης.¹³²⁻¹³⁴ Συνεπώς, υπάρχουν πολλά ερωτήματα ακόμη να απαντηθούν, όχι μόνο για τον τρόπο επίτευξης σταθερών φαρμακευτικών επιπέδων των φαρμάκων αυτών αλλά και της εξακρίβωσης της καθεαυτής βέλτιστης δοσολογίας που να επάγει ασφαλές και ικανοποιητικό ανοσοκατασταλτικό αποτέλεσμα.

Αντι-αυξητικοί παράγοντες

Το μυκοφαινολικό οξύ (mycophenolic acid, MPA) αναστέλλει εκλεκτικά τις οδούς σύνθεσης νουκλεοτιδίων των T και B λεμφοκυττάρων και έχει χρησιμοποιηθεί συχνότερα στη μεταμόσχευση μήτρας πριν από την εμβρυομεταφορά. Αυτός ο αντι-πολλαπλασιαστικός παράγοντας διατίθεται σε δύο παραλλαγές-το mycophenolate mofetil (MMF; διατίθεται στο εμπόριο ως CellCept®) και το επικαλυμμένο με υμένιο εντερικής απορρόφησης μυκοφαινολατικό νάτριο (EC-MPS; διατίθεται στο εμπόριο ως Myfortic®). Τυπικά, η χορήγηση του MPA ξεκινά πριν από τη μεταμόσχευση. Το MMF χορηγείται ως 1 g από το στόμα και το EC-MPS ως 720 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα (η πρώτη δόση ιδανικά

χορηγείται το βράδυ πριν από τη μεταμόσχευση και επιπλέον 720mg το πρωί της μεταμόσχευσης).¹⁰⁹ Το MMF υδρολύεται στο ήπαρ για να γίνει MPA, ο ενεργός μεταβολίτης, ενώ το EC-MPS έχει με το υμένιο εντερικής απορρόφησης που διαλύεται σε pH> 5 και απορροφάται στο λεπτό έντερο. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες του MPA περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές και μυελοκαταστολή. Το ημερήσιο δοσολογικό σχήμα μπορεί να εφαρμοστεί τρεις φορές/ημέρα για τη μείωση των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο FDA εξέδωσε προειδοποίηση (black box warning) για αυξημένο κίνδυνο απώλειας εγκυμοσύνης πρώτου τριμήνου και συγγενών δυσπλασιών.¹³⁵ Πριν από την εμβρυομεταφορά, το MPA πρέπει να αλλάξει σε αζαθειοπρίνη (AZA) τουλάχιστον 6 εβδομάδες πριν από τη σύλληψη για να αποφευχθούν πιθανές γενετικές ανωμαλίες.¹⁰⁹

Η αζαθειοπρίνη (AZA) είναι ο αντιμεταβολίτης εκλογής μετά τη διακοπή του MPA. Οι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν την αναστολή της σύνθεσης νουκλεοτιδίων πουρίνης. Καθώς το έμβρυο στερείται του απαραίτητου ενζύμου για τη μετατροπή της AZA στον ενεργό μεταβολίτη της, υπάρχει μειωμένη ανησυχία σχετικά με τη χρήση του στην εγκυμοσύνη.^{109,136}

Η ανοσοκαταστολή αναμένεται να επηρεαστεί στο μέλλον από τα μικρότερα διαστήματα μεταξύ της μεταμόσχευσης και της εμβρυομεταφοράς, καθώς η τυπική περίοδος αναμονής των 12 μηνών μεταξύ της μεταμόσχευσης και της πρώτης εμβρυομεταφοράς έχει μειωθεί, από ορισμένες μεταμοσχευτικές ομάδες, σε 6 μήνες. Πιο πρόσφατα, η AZA, αντί του MMF, σε συνδυασμό με το Tac ήταν μέρος μιας ανοσοκαταστολής διπλής συντήρησης μετά από μεταμόσχευση μήτρας. Αυτός ο συνδυασμός επιτρέπει μειωμένη έκθεση στο νεφροτοξικό Tac, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία Tac, και ανοίγει νωρίτερα ένα παράθυρο για την πρώτη εμβρυομεταφορά.

mTOR αναστολείς

Ο στόχος των αναστολέων της ραπαμυκίνης (mammalian target of rapamycin, mTOR) των θηλαστικών, όπως το sirolimus και το everolimus, είναι αντιμυκητιασικοί παράγοντες με ανοσοκατασταλτικές και αντιαιζητικές ιδιότητες. Αυτοί οι αναστολείς mTOR έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της σκλήρυνσης κατά πλάκας (MS), της ψωρίασης και των κακοηθειών. Θεωρείται επίσης ότι έχουν αντιγηραντικές ιδιότητες και ανασταλτικές επιδράσεις σε νευροεκφυλιστικές, πνευμονικές και μεταβολικές παθήσεις.¹³⁷ Πολλαπλές κλινικές δοκιμές έχουν αξιολογήσει τη χρήση αναστολέων mTOR ειδικά για τους λήπτες μοσχεύματος συμπαγών οργάνων. Όταν οι αναστολείς της καλσινευρίνης αντικαθίστανται με αναστολείς mTOR, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για καταστολή του μυελού των οστών, δυσλιπιδαιμία, μόλυνση και οξεία απόρριψη εντός 1 έτους μετά τη μεταμόσχευση.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Ως αποτέλεσμα της τερατογένεσης και των αντενδείξεων κατά την εγκυμοσύνη, το sirolimus θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 12 εβδομάδες πριν από την εμβρυομεταφορά και θα πρέπει να αλλάζει σε Tac.¹⁴¹

Συν-διεγερτικός αποκλεισμός

Το Belatacept (Nulojix®), ένας συν-διεγερτικός παράγοντας αποκλεισμού¹⁴². Είναι μια πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από το θραύσμα Fc μιας ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1 που συνδέεται με την εξωκυτταρική περιοχή του CTLA-4, το οποίο είναι ένα μόριο ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση της λειτουργίας των T κυττάρων, εμποδίζοντας επιλεκτικά τη διαδικασία ενεργοποίησής τους.^{143,144} Προορίζεται και υπόσχεται να παρέχει εκτεταμένη επιβίωση μοσχεύματος και μεταμόσχευσης, περιορίζοντας ταυτόχρονα την τοξικότητα που

παράγεται από τυπικά σχήματα καταστολής του ανοσοποιητικού, όπως από τους αναστολείς καλσινευρίνης.¹⁴³ Έχει αποδειχθεί από μερικούς ερευνητές ότι είναι εξίσου αποτελεσματικός με μια ανοσοκαταστολή που βασίζεται σε κυκλοσπορίνη στην πρόληψη της οξείας απόρριψης μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.¹⁴⁵ Επιπλέον, δεδομένου ότι το belatacept είναι ανοσοκατασταλτικό χωρίς καλσινευρίνη, υπόσχεται τη διατήρηση της μακροχρόνιας λειτουργίας του μοσχεύματος (> 10 χρόνια) ελλείψει νεφροτοξικών δράσεων.¹⁴⁶ Ωστόσο, το belatacept έχει επίσης αποδειχθεί ότι αυξάνει τους κινδύνους οξείας απόρριψης, απώλειας μοσχεύματος και θανάτου σε μεταμοσχευμένους συμπαγών οργάνων, σε σύγκριση με το Tac και το MMF. Ωστόσο, η επίδραση της χρήσης του belatacept σε έγκυες λήπτες συμπαγών οργάνων είναι άγνωστη.^{145,147}

Κορτικοστεροειδή

Στο πλαίσιο της εισαγωγικής θεραπείας σε μεταμόσχευση μήτρας, εφαρμόζεται προεγχειρητικά υψηλή δόση στεροειδών. Τα στεροειδή μειώνονται ιδανικά γρήγορα μετά τη μεταμόσχευση μόλις τα επίπεδα του αναστολέα της καλσινευρίνης βρίσκονται σε θεραπευτικό εύρος. Οι βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες των στεροειδών περιλαμβάνουν υπεργλυκαιμία, ψυχολογικές διαταραχές (άγχος, κατάθλιψη, ψευδαισθήσεις, παραισθήσεις), υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία και αυξημένο μεταβολισμό των οστών που οδηγεί σε οστεοπενία και οστεοπόρωση. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο είναι σπάνιες αφού το φάρμακο μεταβολίζεται κυρίως από τον πλακούντα, αν και υπάρχουν αναφορές επινεφριδικής καταστολής σε νεογέννητα.¹⁰⁹ Ως εκ τούτου, τα στεροειδή εξακολουθούν να είναι η πρώτη επιλογή θεραπείας απόρριψης, είτε από του στόματος είτε ενδοφλεβίως, ανάλογα με τη σοβαρότητα των απορρίψεων.

Ασφάλεια ανοσοκαταστολής στο κύημα

Όλα τα ανοσοκατασταλτικά διαπερνούν τον ομφαλοπλακουντιακό φραγμό¹⁰⁹ και έχουν κατηγοριοποιηθεί με βάση την τερατογόνο ικανότητά τους. Οι κατηγορίες για την ασφάλεια των ανοσοκατασταλτικών στην εγκυμοσύνη, περιγράφονται από το Αμερικανικό οργανισμό τροφίμων και φαρμάκων (Food and Drug Administration, FDA) σε 5 κατηγορίες.^{148,149}

Κατηγορία

- A Επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες δεν κατάφεραν να αποδείξουν κίνδυνο για το έμβρυο στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (και δεν υπάρχουν ενδείξεις κινδύνου στα επόμενα τρίμηνα)
- B Οι μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα εργαστηρίου απέτυχαν να αποδείξουν κίνδυνο για το έμβρυο και δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες
- C
 - Οι μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα εργαστηρίου έχουν δείξει δυσμενείς επιπτώσεις στο έμβρυο
 - Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε ανθρώπους
 - Τα οφέλη από τη χρήση του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες μπορεί να είναι αποδεκτά παρά τους πιθανούς κινδύνους

- D - Υπάρχουν θετικά στοιχεία για τον κίνδυνο ανθρώπινων εμβρύων με βάση δεδομένα ανεπιθύμητων ενεργειών από έρευνες ή καταγραφές της φαρμακευτικής εταιρίας ή μελέτες σε ανθρώπους
- αλλά
- Τα πιθανά οφέλη από τη χρήση του φαρμάκου σε έγκυες γυναίκες μπορεί να είναι αποδεκτά παρά τους πιθανούς κινδύνους (για παράδειγμα, εάν το φάρμακο χρειάζεται σε απειλητική για τη ζωή κατάσταση ή σοβαρή ασθένεια για την οποία δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ασφαλέστερα φάρμακα ή είναι αναποτελεσματικά)
- X - Προ κλινικές ή κλινικές μελέτες έχουν δείξει εμβρυϊκές ανωμαλίες
- ή
- Υπάρχουν θετικές ενδείξεις για τον εμβρυϊκό κίνδυνο με βάση αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών από έρευνες ή καταγραφές της φαρμακευτικής εταιρίας
- και
- Ο κίνδυνος χρήσης του φαρμάκου σε έγκυο ξεπερνά σαφώς κάθε πιθανό όφελος (για παράδειγμα, διατίθενται ασφαλέστερα φάρμακα ή άλλες μορφές θεραπείας)

Τα επιμέρους ανοσοκατασταλτικά φάρμακα έχουν κατηγοριοποιηθεί ως εξής:

Ανοσοκατασταλτικό φάρμακο	Κατηγορία
Αναστολείς καλσινευρίνης (Calcineurin inhibitors,CNI)	
– Tacrolimus (Prograf)	C
– Cyclosporine (Neoral, Sandimmune, Gengraf)	C
Αντι-αυξητικοί παράγοντες	
– Mycophenolate mofetil (CellCept, Myfortic)	D
– Azathioprine (Imuran)	D
– Sirolimus (Rapamune)	C
– Leflunomide (Arava)	X
Κορτικοστεροειδή	
– Prednisone	D
Παράγοντες έναντι της απόρριψης μοσχεύματος	
– Methylprednisolone	C
– Muromonab-CD3 (Orthoclone OKT3)	C
– Anti-thymocyte globulin (Thymoglobulin, ATGAM)	C
– Anti-thymocyte globulin, antilymphocyte globulin (ATGAM, ATG)	C
– Alemtuzumab (Campath-1H)	C
– Basiliximab (Simulect)	B

Προκλήσεις στη διαχείριση και θεραπεία της απόρριψης μοσχεύματος

Η δημοσιευμένη σειρά ασθενών από τη σουηδική ομάδα μελέτησε την απόρριψη μοσχεύματος σε εξωγενείς βιοψίες και σε ένα σύστημα βαθμολόγησης με βάση την ιστολογική μελέτη βιοψιών.¹⁵⁰ Η βαθμονόμηση μετρά την απόρριψη μοσχεύματος σε 4 κατηγορίες: οριακή, 1^{ου} βαθμού-ήπια, 2^{ου} βαθμού-μέτρια και 3^{ου} βαθμού-σοβαρή με τις αντίστοιχες ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις. Σύμφωνα με το πρωτόκολλο οι βιοψίες ελήφθησαν την 1^η, 2^η και 4^η μετεγχειρητική εβδομάδα και στη συνέχεια μηνιαίως και επιπλέον βιοψίες επί συμβάντος. Οι περισσότεροι ασθενείς στην πρώτη δημοσιευμένη σειρά ασθενών της σουηδικής ομάδας του πανεπιστημίου του Gothenburg κατέγραψαν κάποιο επίπεδο ιστικής απόρριψης. Οι οριακές απορρίψεις επιλύθηκαν χωρίς να απαιτείται η προσθήκη στεροειδών. Οξείες απορρίψεις (\geq βαθμού 1/ήπιες) παρατηρήθηκαν σε όλους εκτός από έναν ασθενή, και αυτά τα επεισόδια αντιμετωπίστηκαν με βραχυπρόθεσμη χορήγηση στεροειδών ή αυξημένη από του στόματος δόση πρεδνιζολόνης. Δύο ασθενείς παρουσίασαν οξεία απόρριψη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και αυτές λύθηκαν με στεροειδή. Μία στεροειδο-άντοχη απόρριψη αντιμετώπισε επιτυχώς μια βραχυπρόθεσμη αγωγή με ATG.^{48,150}

Όσον αφορά τη συσσωρευμένη συχνότητα ιστολογικής απόρριψης, η πλειοψηφία των ασθενών (5/7) διατηρήθηκε σε επαυξημένη συντήρηση με τριπλή θεραπεία χαμηλής δόσης (στεροειδές + Tac + AZA). Ωστόσο εγείρονται αρκετά ερωτήματα κατά πόσο η ιστολογική εικόνα της απόρριψης μοσχεύματος βρίσκει πλήρη ή σε πιο βαθμό κλινική ανταπόκριση. Επιπρόσθετες μελέτες στο μέλλον καλούνται να απαντήσουν αυτού του είδους τα ερωτήματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι κανένα μόσχευμα δεν χάθηκε λόγω απόρριψης και όλα τα έμβρυα που γεννήθηκαν ήταν υγιή.^{48,107}

Η απόρριψη διαμεσολαβούμενη από αντισώματα (Antibody mediated rejection, ABMR) παραμένει εμπόδιο στη μακροχρόνια λειτουργία αλλομοσχεύματος. Τα οξεία και χρόνια επεισόδια ABMR χαρακτηρίζονται από τραυματισμό ιστών και δημιουργία αντισωμάτων που αλληλοεπιδρούν με το αγγειακό ενδοθήλιο. Και οι δύο νοσολογικές καταστάσεις είναι δύσκολο να αντιμετωπιστούν και σχετίζονται με φτωχότερα αποτελέσματα. Δεν υπάρχει μέχρι στιγμής consensus στη θεραπεία του ABMR. Για περιπτώσεις οξείας ABMR, ένας συνδυασμός μονοκλωνικών αντισωμάτων, πλασμαφαίρεση, MMF, Tac και στεροειδή έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τη θεραπευτική ανταπόκριση. Η θεραπεία με ATG έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την de-novo παραγωγή αντισωμάτων στο δότη, αναστέλλει την ενεργοποίηση B-κυττάρων και βελτιώνει την επιβίωση αλλομοσχεύματος του 1 έτους¹⁵¹. Ιδανική αντιμετώπιση των θεραπειών για την ABMR αποτελεί η αδρανοποίηση των κυκλοφορούντων αντισωμάτων και η αναστολή παραγωγής νέων. Αρκετές ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, μη τυχαιοποιημένες μελέτες υποστηρίζουν τη χρήση της ριτουξιμάμπης (rituximab), της βορτεζομίμπης (bortezomib), της πλασμαφαίρεσης και της χορήγησης υπεράνοσης σφαιρίνης (Intravenous immune globulin, IVIG) στην αντιμετώπιση του ABMR.¹⁵² Το Eculizumab έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ABMR, αλλά δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα αυτού του φαρμάκου. Χωρίς ισχυρά στοιχεία που να υποστηρίζουν μια συγκεκριμένη θεραπεία, το δίκτυο Kidney Disease: Improving Global Outcomes Transplant Work Group συνιστά τη χρήση κορτικοστεροειδών, πλασμαφαίρεσης, IVIG, αντισωμάτων κατά του CD20 και αντισωμάτων που καταστρέφουν τα λεμφοκύτταρα, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό για τη θεραπεία του ABMR.¹⁵³

Έχουν διατυπωθεί ενστάσεις για τη χρήση του rituximab, ειδικά στο δεύτερο και στο τρίτο τρίμηνο της κύησης, λόγω εξάντλησης των B-κυττάρων που προκαλείται από το rituximab στο έμβρυο.¹⁵⁴ Ωστόσο, έχει επίσης προταθεί ότι η χορήγηση rituximab και eculizumab κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ασφαλής, παρόλο που και οι δύο παράγοντες μπορούν να διασχίσουν τον πλακούντα.¹⁵⁵

Αν και δυνητικά λιγότερο σχετικό με τη μεταμόσχευση μήτρας, καθότι κατά κανόνα το μόσχευμα απομακρύνεται μετά την αναπαραγωγική του χρήση, το χρόνιο ABMR είναι η κύρια αιτία της αποτυχίας του αλλομοσχεύματος, ενώ η τυπική θεραπεία ανοσοκαταστολής (αναστολείς καλσινευρίνης, MMF και πρεδνιζόνη) σε συνδυασμό με rituximab έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση του μοσχεύματος.

Διακοπή ανοσοκαταστολής

Σε αντίθεση με τις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων και άλλων ιστών, η μεταμόσχευση μήτρας είναι ο πρώτος και μοναδικός τύπος μεταμόσχευσης που προορίζεται να είναι παροδικός, περιορίζοντας έτσι την έκθεση σε ανοσοκατασταλτικά σε λίγα μόνο χρόνια και μειώνοντας τον κίνδυνο μακροπρόθεσμων ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως η νεφροτοξικότητα, ο διαβήτης, η υπέρταση και οι νεοπλασίες, σε σύγκριση με άλλους πληθυσμούς μεταμοσχευμένων ασθενών.¹²⁸ Δεδομένης της αύξησης του προσδόκιμου ζωής μετά από μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι ανεπιθύμητες ενέργειες της μακροχρόνιας ανοσοκαταστολής και η πιθανότητα διακοπής της. Η μακροχρόνια ανοσοκαταστολή στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ωθεί θεραπευτικές επιλογές υποκατάστασης ή μείωσης των ανοσοκατασταλτικών παραγόντων για τον περιορισμό μεταβολικών διαταραχών, καρδιαγγειακών παθήσεων, νεφρικών βλαβών και άλλων μακροπρόθεσμων επιπλοκών. Στη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, η χαμηλή δόση αναστολέων καλσινευρίνης σε συνδυασμό με MMF έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία με MMF και τη νεφροτοξικότητα που προκαλείται από τους αναστολείς καλσινευρίνης. Υπάρχουν επίσης στοιχεία που αποδεικνύουν ότι μια σταδιακή μείωση των αναστολέων καλσινευρίνης τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, με ταυτόχρονη προσθήκη MMF, είναι αποτελεσματικά στη μείωση του κινδύνου απόρριψης μοσχεύματος. Ωστόσο, δεν συνιστάται η πλήρης απόσυρση των αναστολέων καλσινευρίνης, λόγω του αυξημένου κινδύνου οξείας και χρόνιας απόρριψης. Προς το παρόν, δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφία στη μείωση της ανοσοκαταστολής σε πρωτόκολλα μεταμόσχευσης μήτρας.

Φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

Ενώ οι συνδυασμένες θεραπείες μπορεί να είναι ευεργετικές, οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις πρέπει να παρακολουθούνται ιδιαίτερα μεταξύ των αναστολέων καλσινευρίνης και φαρμάκων όπως οι αμινογλυκοσίδες, τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και της αγγειοτενσίνης II, της αμφοτερικίνης.

Η ταυτόχρονη χορήγηση αναστολέων καλσινευρίνης και αναστολέων mTOR μπορεί να ενισχύσει τη νεφροτοξικότητα. Μια εναλλακτική επιλογή είναι ο συνδυασμός Tac και sirolimus, που μπορεί να επιτρέψει τη μειωμένη δόση των αναστολέων καλσινευρίνης με επαρκές ανοσοκατασταλτικό αποτέλεσμα.^{151,152,156-159}

Παρακολούθηση μοσχεύματος μετά από μεταμόσχευση μήτρας

Ο στόχος της στενής παρακολούθησης του μοσχεύματος είναι να βρεθούν παθολογοανατομικές αλλοιώσεις σε πρώιμο στάδιο, όταν είναι θεραπεύσιμες είτε με χειρουργική ή φαρμακολογική παρέμβαση. Η τυπική-μέση λήπτρια, μετά από μια τυπική χειρουργική επέμβαση με λαπαροτομή, παραμένει στο νοσοκομείο για περίπου 1 εβδομάδα. Κατά τη διάρκεια της παραμονής στο νοσοκομείο, θα πρέπει να γίνονται καθημερινά τυπικοί μετεγχειρητικοί έλεγχοι, συμπεριλαμβανομένων εργαστηριακών εξετάσεων. Η έγκαιρη κινητοποίηση από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα είναι σημαντική για να μειωθεί ο θρομβωτικός κίνδυνος.

Το επίπεδο του αναστολέα της καλσινευρίνης στο αίμα ελέγχεται καθημερινά και η δόση προσαρμόζεται ανάλογα. Η αιματική ροή στις αγγειακές αναστομώσεις των έξω λαγονίων-μητριάων αρτηριών ελέγχεται σε καθημερινή βάση, ιδίως τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες. Αυτό μπορεί εύκολα να επιτευχθεί με τη χρήση Doppler μέσω ενός κοιλιακού probe, τοποθετημένου με κεφαλική κατεύθυνση ακριβώς άνωθεν του βουβωνικού συνδέσμου. Οι πρώτες γυναικολογικές εξετάσεις διενεργούνται τη δεύτερη μετεγχειρητική ημέρα και αυτές περιλαμβάνουν, κολλική εξέταση με λήψη καλλιεργείων για βακτηριακό αποικισμό και λήψη τραχηλικών βιοψιών για έλεγχο και βαθμονόμηση της ενδεχόμενης ιστικής απόρριψης. Η κολλική εξέταση επαναλαμβάνεται κάθε δεύτερη μέρα και δεν λαμβάνεται περαιτέρω βιοψία κατά τη διάρκεια αυτής της πρώτης μετεγχειρητικής εβδομάδας, εάν η αρχική βιοψία είναι φυσιολογική. Η διακολλική υπερηχογραφική εξέταση δεν θα προσθέσει καμία πληροφορία κατά τη διάρκεια αυτής της αρχικής μετεγχειρητικής εβδομάδας. Κατά κανόνα η λήπτρια ασθενής παραμένει στο νοσοκομείο περί τις 7 ημέρες.

Παρακολούθηση ασθενών μετά το εξιτήριο

Αφού ο ασθενής λάβει εξιτήριο από το νοσοκομείο, εισάγεται σε πρωτόκολλο παρακολούθησης από εξωτερικό ιατρείο της μεταμοσχευτικής ομάδας. Κατά τη δεύτερη μετεγχειρητική εβδομάδα, διενεργείται γυναικολογική εξέταση, συμπεριλαμβανομένου υπερηχογραφήματος με μέτρηση δεικτών ροής αίματος, και εξέταση αίματος δύο φορές. Μια βιοψία εξωτραχήλου, για παρακολούθηση απόρριψης λαμβάνεται κατά τη διάρκεια της δεύτερης μετεγχειρητικής εβδομάδας. Οι εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένης της διενέργειας βιοψίας του εξωτραχήλου της μήτρας και αιματολογικών εξετάσεων, διενεργούνται στη συνέχεια μία φορά την εβδομάδα κατά τη διάρκεια της 3^{ης} και 4^{ης} μετεγχειρητικής εβδομάδας. Οι εξετάσεις αίματος μετά τον πρώτο μήνα θα γίνουν συχνότερες από τις γυναικολογικές και υπερηχογραφικές εξετάσεις. Επιπλέον, χαλαρώνει και η υπερηχογραφική παρακολούθηση των παραμέτρων ροής αίματος, καθώς το χρονικό πλαίσιο για αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβου έχει παρέλθει. Ακόμη και αν παρατηρηθεί χαμηλή ροή αίματος, δεν θα οδηγήσει σε επείγουσα χειρουργική επέμβαση. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου και του τρίτου μετεγχειρητικού μήνα, διενεργείται γυναικολογική εξέταση, με διακολλικό υπέρηχο και λήψη βιοψιών και στη συνέχεια μηνιαία έως και τους έξι μήνες. Μετά από αυτό και μέχρι την εγκυμοσύνη, αξιολογούμε την ασθενή κάθε δεύτερο μήνα με γυναικολογική εξέταση, συμπεριλαμβανομένων τη λήψη βιοψιών από τον εξωτράχηλο και τη λήψη κολλικών καλλιεργείων για βακτηριακό αποικισμό ή λοίμωξη. Εάν ανευρεθούν παθολογικά ευρήματα από τους προηγούμενους ελέγχους, όπως απόρριψη μοσχεύματος ή μόλυνση το πρωτόκολλο παρακολούθησης εξατομικεύεται.

Αυτο-αξιολόγηση/έλεγχος

Για κάθε ιατρική πράξη, πόσο δε μάλλω, τις χειρουργικές, είναι εξέχουσας σημασίας η ορθή ενημέρωση και επικοινωνία του ασθενή με την ιατρική ομάδα. Η μεταμοσχευμένη ασθενής καλείται να ειδοποιηθεί άμεσα το μεταμοσχευτικό κέντρο σε περίπτωση αλλαγής του κοιλιακού εκκρίματος ή ακανόνιστης αιμορραγίας. Η εμμηνορροϊκή αιμορραγία είναι μια παράμετρος που αξιολογείται πλήρως και παρακολουθείται από την ασθενή. Η πρώτη «φυσική» εμμηνορροϊκή στην πρώτη σουηδική κλινική μελέτη καταγράφηκε εντός 2 μηνών μετά τη χειρουργική επέμβαση σε επτά (από τους εννέα) ασθενείς που ανέχθηκαν το μόσχευμα.⁴⁸ Κατά τη διάρκεια του πρώτου μετεγχειρητικού έτους, οι εμμηνορροϊκές ήταν κατά κανόνα τακτικές, με διαστήματα κύκλου 27-32 ημερών.¹⁶⁰

Γυναικολογική εξέταση τραχήλου και κόλπου

Η γυναικολογική εξέταση ξεκινά με λήψη κοιλιακού επιχρίσματος για βακτηριακή καλλιέργεια. Γενικά, διενεργείται η τυπική βακτηριακή καλλιέργεια (αερόβιων [gram (-), gram (+)], αναερόβιων), αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να περιλαμβάνει επίσης καλλιέργεια για στρεπτόκοκκο ομάδας Β, ακτινομύκητες, μύκητες, χλαμύδια, γονόρροια ανάλογα και με τα κλινικά ευρήματα. Η γραμμή της κοιλιακής αναστόμωσης πρέπει να ελέγχεται σε κάθε επίσκεψη. Δεν υπάρχουν ακόμη αναφορές στην βιβλιογραφία για διαρροή ή διάσπαση αυτής της αναστόμωσης, αλλά τα μεταμοσχευτικά κέντρα μήτρας έχουν αναφέρει προοδευτική στένωση της κοιλιακής αναστόμωσης.⁵² Λόγω του μικρού αριθμού των δημοσιευμένων περιστατικών δεν υπάρχουν στην βιβλιογραφία επαρκής αριθμός μελετών που να συσχετίζουν την χειρουργική τεχνική διενέργειας της κοιλιακής αναστόμωσης με τις αντίστοιχες επιπλοκές. Παρουσιάζει ωστόσο ενδιαφέρον, παρότι δεν μπορεί να αξιολογηθεί με αξιοπιστία, το γεγονός ότι στην πρώτη σουηδική μελέτη της ομάδας του Brännström⁴⁸ η παρασκευή-διατομή του κοιλιακού κολοβώματος διενεργήθηκε με διπολική διαθερμία και ψαλίδι και καμία από τις επτά ασθενείς δεν εμφάνισαν κοιλιακή στένωση, αντίθετα στην αντίστοιχη σειρά περιστατικών με ρομποτική υποβοήθηση λαπαροσκοπικής επέμβασης⁸⁴ και χρήση μόνο της συσκευής LigaSure[®] τρεις ασθενείς εμφάνισαν κοιλιακή στένωση. Υπήρξε προοδευτική μείωση του κοιλιακού αυλού σε σχέση με την αναστόμωση και σε όλες τις περιπτώσεις η κοιλιακή χειρουργική παρέμβαση έπρεπε να γίνει κατά τους πρώτους 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, προκειμένου να αντιμετωπιστεί η στένωση. Ένας συνδυασμός διαστολών και μικρών κάθετων τομών στον ινώδη στενωτικό δακτύλιο διενεργήθηκαν με ικανοποιητικά αποτελέσματα-απουσία στένωσης στους 6 μήνες παρακολούθησης. Έχει διατυπωθεί από τον επικεφαλής της σουηδικής ομάδας M. Brännström η εξής υπόθεση (σε ελεύθερη μετάφραση): *«η εκτεταμένη χρήση της συσκευής LigaSure[®] επηρεάζει μόνιμα τη μικροκυκλοφορία για μια σχετικά μεγάλη απόσταση του κοιλιακού κολοβώματος του μοσχεύματος και αυτό οδηγεί σε ισχαιμία με ουλές, με εισβολή ινοβλαστών και παραγωγή εξωκυττάριου ιστού πλούσιου σε κολλαγόνο».*¹⁶¹

Η εξέταση περιλαμβάνει επίσης μακροσκοπική εξέταση του τραχήλου της μήτρας που έχει συνήθως διάμετρο περί τα 3 cm και ωχρό χρώμα. Τα σημάδια αποχρωματισμού ή εξελκώσεων θα ήταν ύποπτα για σοβαρή απόρριψη, σοβαρή λοίμωξη ή διαταραχή της ροής του αίματος. Οποιοδήποτε από αυτά τα σημάδια θα πρέπει να οδηγήσει σε περαιτέρω διερεύνηση, συμπεριλαμβανομένης της κολποσκόπησης και της λήψης πολλαπλών βιοψιών του τραχήλου της μήτρας.¹⁵⁰

Υπερηχογραφικός έλεγχος

Οι υπερηχογραφικές εξετάσεις του μοσχεύματος μήτρας περιλαμβάνουν τόσο διακολπικό υπέρηχο όσο και υπερηχογράφημα κοιλίας με μετρήσεις Doppler ροής των αναστομών. Η διακολπική υπερηχογραφική εξέταση θα δώσει μια χονδροειδή εικόνα της κατάστασης του μοσχεύματος, με αξιολόγηση του πάχους του μυομητρίου και της ηχογένειας καθώς και του πλάτους του ενδομητρίου. Επιπλέον, η ροή του αίματος στα εξωτερικά μέρη του μυομητρίου (αγγειακές αναστομές) μπορεί να απεικονιστεί ικανοποιητικά με τη χρήση του έγχρωμου Doppler, είναι όμως δύσκολο να ποσοτικοποιηθεί η ροή αίματος στο μυομήτριο. Μετά την έναρξη και αποκατάσταση του καταμήνιου κύκλου, ο διακολπικός υπέρηχος μπορεί να πραγματοποιηθεί για μερικούς μήνες συχνότερα ώστε να διασφαλιστεί ότι η ανάπτυξη και η ηχογένεια του ενδομητρίου ακολουθούν το αναμενόμενο μοτίβο, με ανάπτυξη παχέος ενδομητρίου και με τριπλή γραμμή κατά το τελευταίο στάδιο του ωοθυλακικής φάσης που ακολουθείται από υπερ-ηχογένεια κατά τη διάρκεια της ωχρινικής φάσης. Το πάχος του ενδομητρίου ποικίλλει ανάλογα με την ορμονική κατάσταση και στην αρχική σουηδική μελέτη⁴⁸ αυξήθηκε κατά μέσο όρο από 7,3mm (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 3,2–10,4) στην ωοθυλακική φάση σε 14,4mm (95% διάστημα εμπιστοσύνης: 11,2–18,7) στη ωχρινική φάση.¹⁰⁷

Ο έλεγχος με τον κοιλιακό υπέρηχο- Doppler χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ροής του αίματος στις αρτηρίες της μήτρας. Το probe τυπικά να τοποθετείται κάθετα στον βουβωνικό σύνδεσμο, ακριβώς κεφαλικά στο μέσο περίπου αυτού. Η μελέτη του Johannesson και συνεργατών το 2015, αξιολόγησε υπερηχογραφικά τις μητριάιες αρτηρίες ένα έτος από τη μεταμόσχευση των επτά ασθενών της πρώτης σουηδικής σειράς (Brännström και συν, 2014).¹⁰⁷ Μελετήθηκαν οι εξής δείκτες με την αντίστοιχη διάμεση τιμή (ήταν 7 οι ασθενείς συνεπώς για αυτό επιλέχθηκε η διάμεση τιμή): pulsatility index (PI), resistance index (RI) και peak systolic velocity (PSV) οι οποίοι ανευρέθησαν ως εξής: 1.9 (0.5–5.4), 0.8 (0.3–1.4) και 25.4 cm/s (9.2–59.4), αντίστοιχα. Σε μία ακόμη μελέτη από το τσέχικο κέντρο⁵², συμπεριλαμβανομένων και των επτά ασθενών της πρώτης σουηδικής μελέτης⁷ και των τριών πτωματικών του κέντρου η διάμεση τιμή του PI και PSV καταγράφηκαν στα 1.2 και 25.4 cm/s αντίστοιχα. Κοιτώντας κριτικά τα δεδομένα συμπεραίνουμε ότι η ροή του αίματος παραμένει σταθερή και δεν αλλάζει κατά το αρχικό έτος μετά τη μεταμόσχευση.

Αξιολόγηση πριν την εμβρυομεταφορά

Η πρώτη προσπάθεια εγκυμοσύνης μετά από μεταμόσχευση μήτρας αποπειράται στους 10-12 μήνες, αν και ορισμένες μεταμοσχευτικές ομάδες έχουν επιτύχει νωρίτερη έναρξη από τους 6 μήνες. Πριν από την πρώτη εμβρυομεταφορά, είναι σημαντικό να διασφαλιστεί ότι μπορεί να επιτευχθεί εύκολα στην ασθενή που θα βρίσκεται σε γόνιμες μέρες, στην περίπτωση του φυσικού κύκλου ή μετά από κατάλληλη χορήγηση οιστραδιόλης-προγεστερόνης σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT). Ο διακολπικός υπέρηχος πρέπει να χρησιμοποιείται για να διαπιστωθεί ότι η φυσιολογική ανάπτυξη του ενδομητρίου σε περισσότερα από 7mm επιτυγχάνεται κατά τη διάρκεια της ωοθυλακικής φάσης του φυσικού κύκλου ή κατά τη διάρκεια της διέγερσης μόνο των οιστρογόνων σε έναν κύκλο HRT. Η ασθενής πρέπει να έχει γεμάτη κύστη έτσι ώστε ο διακοιλιακός υπέρηχος να μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να απεικονίσει τον καθετήρα εμβρυομεταφοράς και με λίγο περιεχόμενο αέρα που θα μπορούσε να ξεπλυθεί για καλύτερη απεικόνιση. Η παρέμβαση μπορεί σε ορισμένες ασθενείς να είναι ιδιαίτερα απαιτητική μιας και πολλοί παράγοντες μπορούν να την περιπλέξουν τη διαδικασία όπως έκτοπη θέση έξω τραχηλικού στομίου, κολπική

στένωση, μεγάλη απόσταση μεταξύ του έξω και έσω τραχηλικού στομίου. Συνίσταται να είναι γνωστοί, κατά το μέτρο του εφικτού, πριν την πρώτη προσπάθεια ή ακόμα να διενεργείται μια δοκιμαστική μεταφορά.¹⁶²

Απόρριψη μοσχεύματος

Ολοένα και περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα εμπλέκονται στη μεταμόσχευση μήτρας, το γεγονός αυτό κάνει επιτακτικότερη την ανάγκη για καλύτερη γνώση και κυρίως τυποποίηση του φαινομένου της απόρριψης σε ένα ιδιαίτερα ιδιόμορφο ανοσολογικό περιβάλλον, που εμπλέκει τόσο αμιγώς την μεταμοσχευτική πράξη αλλά και ανοσοτροποποίηση της κύησης.

Η απόρριψη αλλομοσχευμάτων στερεών οργάνων είναι μια μορφή φλεγμονής που στοχεύει σε ξένα αντιγόνα, κυρίως αντιγόνα HLA- ή ABO. Οι ξένοι επίτοποι στα κύτταρα στις μεταμοσχεύσεις οργάνων ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα του λήπτη άμεσα ή έμμεσα μέσω της παρουσίας αντιγόνου στους λεμφαδένες. Τα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο ενεργοποιούν τα CD4+ T-βοηθητικά κύτταρα, τα οποία στη συνέχεια ενεργοποιούν τα CD8+ T-κατασταλτικά κύτταρα, τα μακροφάγα και τα Β-κύτταρα. Αυτό οδηγεί σε μια κυτταρική απόκριση, στην οποία κύτταρα CD8+ επιτίθενται στο μόσχευμα του δέκτη, καθώς και μια αντίδραση που προκαλείται από αντίσωμα, στην οποία τα Β-κύτταρα γίνονται πλασματοκύτταρα που παράγουν αντίσωμα. Τα περισσότερα ιστοπαθολογικά σχήματα απόρριψης σήμερα διαιρούν την ανοσολογική απόκριση σε κυτταρικό και χυμικό (μεσολαβούμενη από αντισώματα) σκέλος. Πιθανώς, και οι δύο μηχανισμοί συμβαίνουν ταυτόχρονα, αλλά ένας από αυτούς μπορεί να κυριαρχήσει. Τόσο τα κύτταρα όσο και τα αντισώματα επιτίθενται στα αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα, ενώ τα Τ-κύτταρα επιτίθενται επίσης στο παρέγχυμα του οργάνου.^{70,102} Τα αντισώματα «επιτίθενται» με τη μεσολάβηση του συμπληρώματος στο ενδοθήλιο των αγγείων, η αντισωματική αυτή αντίδραση μπορεί να απεικονιστεί σε βιοψίες με ειδικά ανοσοιστοχημικά πρωτόκολλα.¹⁶³ Επιπλέον, τα αντι-HLA-αντισώματα (DSA) του δότη μπορούν να μετρηθούν στο περιφερικό αίμα για τη διάγνωση της χυμικής απόρριψης χρησιμοποιώντας μια δοκιμασία ELISA (Luminex®).¹⁶⁴

Η κατανόηση της ανοσολογικής απόκρισης και ιδίως του φαινομένου της απόρριψης στη μεταμόσχευση μήτρας απαίτησε ιδιαίτερες και επίπονες προσπάθειες. Αρχικά σε προκλινικό και εν συνεχεία σε κλινικό επίπεδο, μελέτες που ακόμη συνεχίζονται, εμπλούτισαν περαιτέρω την γνώση για ασφαλέστερη μεταμοσχευτική διαδικασία. Η πρώτη σουηδική μεταμοσχευτική ομάδα με επικεφαλής τον Mats Brännström δημιούργησε μια πρώτη ερευνητική ομάδα ήδη από το 1999 μελετώντας σε ζώα εργαστηρίου, αρχικά σε ποντίκια⁴⁴ και αρουραίους¹⁶⁵ ισχαιμικές αλλοιώσεις του μητριάου μοσχεύματος μετά από ψυχή¹⁶⁶ και θερμή¹⁶⁷ αποθήκευση. Αναπτύχθηκαν πειραματικές χειρουργικές τεχνικές και αργότερα άρχισαν δοκιμές μεταμόσχευσης σε πειραματικά μοντέλα. Τα αγγεία του ποντικίου είναι πολύ μικρά και ένας σημαντικός αριθμός μεταμοσχεύσεων απέτυχε λόγω τεχνικών προβλημάτων. Ιδιαίτερη βαρύτητα δόθηκε στη μελέτη του φαινομένου της απόρριψης και εφαρμογής ανοσοκατασταλτικών πρωτοκόλλων σε μοντέλα τρωκτικών^{168,169} τα οποία εφαρμόστηκαν στη συνέχεια σε θηλαστικά⁴⁵ και εν πολλοίς καθόρισαν και το βασικό σύστημα βαθμονόμησης σε ανθρώπους.¹⁵⁰

Όπως περιγράφηκε και στη θεραπεία απόρριψης μοσχεύματος, ένα σύστημα ταξινόμησης της απόρριψης με τη χρήση βιοψιών από τον εξωτράχηλο δημοσιεύτηκε από τον Mölne και συν., 2017¹⁵⁰ βάση του οποίου πραγματοποιούνται εβδομαδιαίες βιοψίες κατά τη διάρκεια

του πρώτου μήνα και μηνιαίως στη συνέχεια μέχρι την εγκυμοσύνη. Επιπρόσθετα, δύο βιοψίες σχεδιάστηκαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, περίπου στις εβδομάδες κύησης 20 και 30, ως μέτρο ασφαλείας. Οι βιοψίες από τον εξωτραχηλικό ιστό βαθμολογήθηκαν ως φυσιολογικές, οριακές και σε 3 βαθμούς απόρριψης 1-3. Η οριακή κατηγορία, η οποία όρισε βιοψίες ως ύποπτες αλλά όχι διαγνωστικές για απόρριψη, προστέθηκε ώστε να αποφευχθεί η υπερδιάγνωση σε ελαφρώς φλεγμονώδεις βιοψίες. Σημειούται ότι παρόμοιο σύστημα βαθμονόμησης με την οριακή κατηγορία υφίσταται και σε άλλα συμπαγή όργανα, ιδίως στο νεφρό, προκειμένου να κατηγοριοποιήσει αλλά και να αναγνωρίσει μια φλεγμονώδη αντίδραση αβέβαιης πρόγνωσης που δεν μπορεί μεν να θεωρηθεί ως φυσιολογικός παθολοανατομικά ιστός αλλά ούτε και ως απόρριψη. Περαιτέρω έρευνα μπορεί να βοηθήσει και να ρίξει φως σε αυτές τις αβέβαιες φλεγμονώδεις αλλαγές.¹⁵⁰

Βαθμός	Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις
Οριακό (Borderline)	Τουλάχιστον δύο, μικρές, φωλιασμένες εστίες φλεγμονής στη βασική κυτταρική στιβάδα, όπου κυριαρχούν τα λεμφοκύτταρα. Εστιακό μεσοκυττάριο οίδημα Ελάχιστη στρωματική φλεγμονή, ιδιαίτερα στο θηλώδες στρώμα
1 ^ο βαθμού	Ήπια μικτά φλεγμονώδη κύτταρα διεισδύουν στο βασικό επιδερμική στιβάδα, όπου κυριαρχούν τα λεμφοκύτταρα. Ενιαία επιθηλιακά αποπτωτικά σώματα Χαμηλού βαθμού στρωματική φλεγμονή και οίδημα
2 ^ο βαθμού	Μέτρια φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση με ενδοεπιδερμική εισροή (exocytosis), όπου κυριαρχούν τα λεμφοκύτταρα και μερικά ουδετερόφιλα. Μπορεί να παρουσιάσει μειωμένο επιφανειακό πάχος επιθηλίου και μερικά επιθηλιακά αποπτωτικά σώματα. Στικτή και μικτή στρωματική φλεγμονή και οίδημα
3 ^ο βαθμού	Σημαντική διάχυτη, μικτή φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση που κυριαρχείται από λεμφοκύτταρα και παρουσία ουδετερόφιλων και ηωσινοφίλων. Αποπτωτικά σώματα. Επιθηλιακές διαβρώσεις/εξελκώσεις, εστιακές για να ολοκληρωθούν. Μπορεί να φανεί εστιακή νέκρωση Πυκνή και συνεχής στρωματική διήθηση (μικτή)

*Ελεύθερη μετάφραση του πίνακα από το Mölne et al. AJT 2017¹⁵⁰

Όπως περιεγράφηκε και στην ανοσοκαταστολή, τα μέχρι στιγμής ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι οι απορρίψεις μητριαίων μοσχευμάτων είναι σχετικά σπάνιες χρησιμοποιώντας πρωτόκολλο ανοσοκαταστολής με βάση τη νεφρική μεταμόσχευση. Ωστόσο, τα ευρήματα καταδεικνύουν επίσης ότι οι απορρίψεις είναι κλινικά σιωπηλές, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για ένα πρόγραμμα βιοψίας πρωτοκόλλου. Προς το παρόν, η ιδιαιτερότητα οποιασδήποτε φλεγμονής στον τράχηλο για απόρριψη είναι αβέβαιη και υπόκειται σε περαιτέρω ερευνητικές μελέτες.^{107,150} Ήπια και μη ειδική φλεγμονή μπορεί ακόμη και να βρεθεί σε μη μεταμοσχευμένες βιοψίες τραχήλου της μήτρας, ειδικά στην ζώνη μετάπτωσης από το πολύστιβο πλακώδες σε κυλινδρικό ή και στον ενδοτράχηλο. Συνεπώς, πρέπει να τονιστεί ότι το προτεινόμενο σύστημα βαθμολόγησης βασίζεται σε βιοψίες από τον

εξωτράχηλο, ο οποίος καλύπτεται από πλακώδες επιθήλιο και συνήθως εμφανίζει πολύ λιγότερη φλεγμονή. Δεν έχουν δημοσιευτεί ακόμα μελέτες για άλλους τύπους ιστών του μοσχεύματος για αντίστοιχα βαθμονομικά συστήματα απόρριψης.

Λοιμώξεις

Η μεταμόσχευση μήτρας άλλαξε δραματικά το πεδίο της γυναικείας υπογονιμότητας. Το ηθικό πλαίσιο αυτής της καινοτόμου τεχνικής βασίζεται εν μέρει στην προσωρινή έκθεση σε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Δεδομένου ότι στη μεταμόσχευση μήτρας, το μόσχευμα σχεδιάζεται για αφαίρεση μετά την ολοκλήρωση μίας ή δύο επιτυχημένων κυήσεων, η έκθεση σε ανοσοκατασταλτικά περιορίζεται σε μικρό χρονικό διάστημα. Αυτό θα πρέπει θεωρητικά, να εξαλείψει έναν επιπλέον κίνδυνο λοιμώξεων και καρκίνου μετά την απόσυρση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων λίγο μετά την αφαίρεση του μοσχεύματος. Δεν πρέπει να παραβλέπεται ο συνεχώς αυξανόμενος κίνδυνος ανάπτυξης λοιμώξεων κατά την έκθεση σε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Η αναλογία οφέλους/βλάβης θα πρέπει να βελτιστοποιηθεί καθώς αυτές οι νέες γυναίκες, κυρίως χωρίς σημαντική συννοσηρότητα, υποβάλλονται σε μη σωστική παρέμβαση. Καθώς ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι τώρα είναι μάλλον περιορισμένος και η διάρκεια της παρακολούθησης είναι μικρή, τα δεδομένα για τις επιπλοκές μετά τη μεταμόσχευση και ιδιαίτερα τις λοιμώξεις είναι σπάνια.¹⁷⁰⁻¹⁷³ Λαμβάνοντας υπόψη την αμυντική πρωταρχική στάση των ερευνητών αλλά και τον ενδιασμό σε ηθικές και ψυχοκοινωνικές παραμέτρους, που δεν ακολουθούν την παγκοσμιότητα της θετικής επιστήμης, αλλά και ο ενθουσιασμός για επικέντρωση σε τεχνικές χειρουργικές πτυχές, αυτό το θέμα έχει υποτιμηθεί κάπως στη βιβλιογραφία.^{173,174,175} Η επιβίωση του μοσχεύματος του πρώτου έτους αυξάνεται σταθερά αλλά εξακολουθεί να επηρεάζεται από έναν σχετικά υψηλό κίνδυνο άμεσων θρομβωτικών επιπλοκών μετά τη μεταμόσχευση, ειδικά σε λήπτριες πτωματικών μοσχευμάτων, η διαπίστωση αυτή αποτελεί κοινό εύρημα στις περισσότερες ερευνητικές ομάδες.⁵²¹⁷²⁷⁸⁵⁸ Αυτό δεν θα πρέπει να αποτρέπει την έρευνα σε περαιτέρω βελτιστοποίηση της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας όχι σταθμίζοντας αλλά επιδιώκοντας ταυτόχρονα ικανό ανοσοκατασταλτικό αποτέλεσμα με όσο το δυνατόν χαμηλότερη επίπτωση απόρριψης μοσχευμάτων αλλά και όσο το δυνατόν λιγότερες λοιμώξεις.

Ανοσοκαταστολή και λοιμώξεις

Η ανοσοκαταστολή είναι ο πιο κρίσιμος παράγοντας, ο οποίος καθορίζει τον κίνδυνο μόλυνσης σε λήπτες στερεών οργάνων μετά τους περιβαλλοντικούς παράγοντες έκθεσης.¹⁷⁶ Η έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ορίζεται ως η επαφή με μικροβιακούς οργανισμούς (λοιμογόνους ή παρασιτικούς), υποβολή σε χειρουργικές επεμβάσεις, ταξίδια στο εξωτερικό, επαφή με κατοικίδια ζώα, διαμονή σε χώρους με υψηλό κίνδυνο έκθεσης σε μούχλες ή μύκητες, όπως αχυρώνες και σοφίτες.¹⁷⁶ Η ακριβής μέτρηση της ανοσοκαταστολής δεν είναι δυνατή ή ποσοτικοποιημένη, καθορίζεται ιδιαίτερα από το βαθμό ή το επίπεδο ανοσοκαταστολής.¹⁷⁶ Μεταβάλλεται επίσης κατά τη διάρκεια της έκθεσης σε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και μεταφράζεται σε ανασταλτικές επιδράσεις τόσο σε χυμικό όσο και σε κυτταρικό επίπεδο.¹⁷⁶ Η υπογαμμασφαιριναιμία και ειδικά τα CD4+ T λεμφοκύτταρα είναι αντίστοιχοι εκθέτες και δυνητικά προγνωστικοί βιοδείκτες για μέτρηση της ανοσοκαταστολής.^{177,178} Η υπογαμμασφαιριναιμία σχετίζεται ιδιαίτερα με την ανάπτυξη μυκητιασικών και ιογενών λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένου του CMV.¹⁷⁸ Άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν είναι η παρουσία άλλων ιών που επιδρούν στο ανοσοποιητικό δίπλα όπως ο HIV, ο ιός zika (ZKV) και η ηπατίτιδα C, οι διαταραγμένοι βλεννο-δερματικοί φραγμοί από καθετήρες ή παροχετεύσεις, χειρουργικές επιπλοκές, όπως διαπύση τραυμάτων και

συλλογών υγρών.¹⁷⁶ Επιπρόσθετα, προ μεταμοσχευτικές νοσολογικές οντότητες όπως αυτοάνοσα νοσήματα, ουραιμία, διαβήτης, κίρρωση του ήπατος, κακή θρέψη επιδρούν δυσμενώς στην ανοσοκαταστολή¹⁷⁶ αλλά κατά κανόνα δεν αφορούν τις λήπτριες μητριάων μοσχευμάτων καθώς στα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα αποτελούν κριτήρια αποκλεισμού για μεταμόσχευση μήτρας. Συνεπώς, ο κίνδυνος μόλυνσης των ληπτριών μητριάου μοσχεύματος είναι χαμηλότερος εν συσχέτιση με τους άλλους λήπτες συμπαγών οργάνων, οι οποίοι κατά κανόνα είναι μεγαλύτεροι σε ηλικία και συχνά έχουν συννοσηρότητα. Η έκθεση σχετικά ανοσοκατεσταλμένων ατόμων σε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα γενικά μεταφράζεται σε αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης και ιδιαίτερα σε σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις.¹⁷⁶ Η παραπάνω διαπίστωση επιβεβαιώνεται σε άτομα με ψωρίαση ή ρευματοειδή αρθρίτιδα. Πολλές προοπτικές μελέτες από μητρώα ασθενών αλλά και μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών αναδεικνύουν την ισχυρή αυτή συσχέτιση.¹⁷⁹⁻¹⁸² Καμία μέχρι στιγμής λήπτρια στις δημοσιευμένες σειρές ασθενών δεν έπασχε από τέτοιου είδους παθήσεις, ωστόσο αυτό δεν θα αποτελούσε καθ' υποχρέωση πλήρη αντένδειξη-στέριση του δικαιώματος στην «σωματική» μητρότητα, στο μέλλον για εφαρμογή της μεταμόσχευσης. Εντούτοις, εγείρονται αρκετά ηθικά διλήμματα στάθμισης της ωφέλειας και της μη πρόκλησης βλάβης και στην έκθεση στον ανάλογο κίνδυνο.

Λοιμώξεις και κύηση

Η εγκυμοσύνη, ανεξάρτητα από τη λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για λοιμώξεις, τουλάχιστον για ορισμένους συγκεκριμένους ιούς, όπως ο ιός της γρίπης και του απλού έρπητα (HSV), εκ των οποίων ο τελευταίος έχει τη δυνατότητα να διαδοθεί ακόμη και σε ανοσοεπαρκείς γυναίκες.¹⁸³ Επίσης, ο κίνδυνος διηθητικής μόλυνσης από λιστέρια ειδικά στο τρίτο τρίμηνο είναι υπερβολικά υψηλότερος από αυτόν στον γενικό πληθυσμό.¹⁸³ Αυτός ο αυξημένος κίνδυνος μόλυνσης φέρεται να οφείλεται σε ορμονικές και ανοσολογικές αλλαγές, συμπεριλαμβανομένης της σταδιακής μείωσης της δραστηριότητας των κυττάρων T και NK κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.¹⁸³ Η έννοια της εγκυμοσύνης ως κατάσταση συστηματικής ανοσοκαταστολής αποδεικνύεται ξεπερασμένη και παρωχημένη, λαμβάνοντας υπόψη την αυξημένη επίκτητη ανοσία και τα ρυθμιστικά T κύτταρα τους τελευταίους μήνες της εγκυμοσύνης.¹⁸⁴ Ορθότερα, η εγκυμοσύνη θα πρέπει να θεωρείται ως ανοσοτροποποιητική περίοδος κατά τη διάρκεια ζωής της γυναίκας για λόγους προστασίας του κυήματος.¹⁸³ Οι λοιμώξεις που σχετίζονται με την εγκυμοσύνη προκαλούν ιδιαίτερη ανησυχία, ιδίως ορισμένων ιογενών λοιμώξεων (όπως CMV και Toxoplasma) καθώς και για τις ενδεχόμενες αιμοδυναμικές μεταβολές στην περίπτωση της σηψαιμίας που πιθανώς θα αποτελέσουν επιβλαβές γεγονός για το κύημα.¹⁸³ Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος είναι συχνές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εν μέρει λόγω της στασιμότητας των ούρων λόγω της διόγκωσης της μήτρας και μπορεί να προκαλέσουν πρόωρο τοκετό.¹⁸⁵ Σε προοπτικές μελέτες είναι καλώς εγνωσμένος ο κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που εκτέθηκαν σε αυτοανοσοκατασταλτικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκων (anti-TNF) ή βιολογικών παραγόντων για μια ποικιλία αυτοάνοσων ασθενειών συμπεριλαμβανομένου του συστηματικού ερυθηματώδους λύκου (ΣΕΛ).¹⁸⁶ Στη μελέτη των Desai και συν. 2017¹⁸⁶, η υψηλή δόση κορτικοστεροειδών ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για σοβαρές λοιμώξεις. Αυτό εξηγεί γιατί η πρόωπη εμβρυϊκή μεταφορά λίγο μετά τη μεταμόσχευση, και ειδικά όταν περιπλέκεται με απόρριψη μοσχεύματος, πρέπει να αποφεύγεται όχι μόνο για ανοσολογικούς λόγους αλλά και λοιμογονικούς.

Χημειοπροφύλαξη στη μεταμόσχευση μήτρας

Η προφυλακτική επιλογή αντιβιοτικών ακολουθεί κατά κανόνα τους γενικά παραδεκτούς κανόνες της αντιμικροβιακής αγωγής και τα τοπικά πρωτόκολλα κάθε κέντρου. Σημαντικό ρόλο στην επιλογή χημειοπροφύλαξης διαδραματίζει η μόνιμη μικροβιακή χλωρίδα της περιοχής μεταμόσχευσης, τα μικροβιακά νοσοκομειακά στελέχη κάθε κέντρου που προκαλούν λοιμώξεις του τραύματος και η μικροβιακή τους αντοχή.¹⁸⁷

Είναι ιστορικά καταγεγραμμένο ότι η πρώτη πτωματική δότρια μήτρας στις Ηνωμένες Πολιτείες αντιμετώπισε μια σοβαρή λοίμωξη από *Candida* που διείσδυσε στα αγγεία του μοσχεύματος και προκάλεσε ρήξη της αρτηριακής αναστόμωσης με αποτέλεσμα την διενέργεια υστερεκτομή περίπου 2 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση.⁸⁷ Σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων, οι εχινοκανδίνες (*miconazole*) στα 50 mg/ημέρα ή η φλουκοναζόλη 400 mg/ημέρα έχουν προταθεί ως προεγχειρητική προφύλαξη από *Candida*.^{188,189}

Η αντιμικροβιακή προφύλαξη είναι δικαιολογημένη σε λήπτες μοσχεύματος συμπαγών οργάνων, συμπεριλαμβανομένων των ληπτριών μητριάου μοσχεύματος. Η προφύλαξη για *Pneumocystis jirovecii* με τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη (TMP-SMX) (80-160 mg/ημέρα ή 160mg 3 φορές την εβδομάδα) συνιστάται γενικά για 6 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και προσφέρει πρόσθετη προστασία. Προστατεύει από την ανάπτυξη *Toxoplasma gondii*, *Nocardia* και *Listeria* και πιθανόν από άλλες λοιμώξεις όπως η ουρολοίμωξη.^{190,191} Έχουν αναφερθεί σημαντικές μολύνσεις από *Nocardia* παρά τη χημειοπροφύλαξη με TMP-SMX και παρά την αποδεδειγμένη ευαισθησία σε αυτό το αντιβιοτικό, γεγονός που θα μπορούσε να εγείρει ανησυχίες για μη τήρηση ή μη βέλτιστη δοσολογία του φαρμάκου, αντίθετα η χαμηλή δόση της TMP-SMX καλύπτει την *Pneumocystis jirovecii*.¹⁹² Η χρήση της TMP-SMX αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Σχετικά με τη χημειοπροφύλαξη στο CMV, μελέτες από μεταμοσχεύσεις νεφρών και ήπατος, σε λήπτριες μήτρας δεν έχουν δημοσιευτεί μελέτες, , παραμένει αβέβαιο εάν η προληπτική μέτρηση του ιικού φορτίου του CMV είναι προσφορότερη από την καθολική προφύλαξη από CMV σε εκείνους χωρίς θετικό δότη και αρνητικό δέκτη, όπου η προφύλαξη είναι αποτελεσματική στην επιβίωση του μοσχεύματος.^{193,194} Μετά την εφαρμογή μιας προληπτικής χορήγησης αντικών παραγόντων, οι λοιμώξεις από CMV που εμφανίστηκαν πέραν των 6 μηνών μετά τη μεταμόσχευση νεφρού συνδέθηκαν με μια πιο επιθετική πορεία σε σύγκριση με τις πρώιμες λοιμώξεις από τον ιο σύμφωνα με μελέτη παρατήρησης 556 μεταμοσχευμένων ασθενών.¹⁹⁵ Στην περίπτωση της μεταμόσχευσης μήτρας η κατάσταση φαίνεται να απλοποιείται μιας και η υπο-κλινική λοίμωξη από CMV πρέπει να αποφεύγεται απολύτως λαμβάνοντας υπόψη την προοπτική πρόωρης σύλληψης μετά τη μεταμόσχευση με εγγενή κίνδυνο επιμόλυνσης και επακόλουθων γενετικών ανωμαλιών στο κύημα. Ως εκ τούτου, τα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα συστήνουν την χημειοπροφύλαξη από CMV με *valganciclovir* (900mg εφάπαξ ημερησίως) για 100 ημέρες στην ενδιάμεση ομάδα κινδύνου (ορό-θετική CMV λήπτριας με ή χωρίς ορο-θετικό δότη). Στην ομάδα υψηλού κινδύνου (ορο-αρνητική CMV λήπτριας με ή χωρίς ορο-θετικό δότη), 200 ημέρες προφύλαξης με *valganciclovir* (900mg εφάπαξ ημερησίως) σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο λοίμωξης από CMV το πρώτο έτος μετά τη μεταμόσχευση νεφρού (με αποδεκτό number needed to treat στο 5 για αποφυγή CMV λοίμωξης στο έτος 12).¹⁹⁶ Άλλωστε η παραπάνω χρονική περίοδος εμπίπτει στο χρονικό πλαίσιο της πιθανής σύλληψης στις λήπτριες μητριάου μοσχεύματος. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι η χημειοπροφύλαξη από CMV σε

αποδέκτες συμπαγών οργάνων μειώνει επίσης τον κίνδυνο λοίμωξης όχι μόνο από άλλους ερπητοϊούς αλλά και από βακτηριακές και πρωτοζωικές λοιμώξεις- πιθανώς σε έδαφος ανάσχεσης της ανοσοκατασταλτικής δράσης του ιού (cochrane meta-analysis,¹⁹⁷). Ορισμένα κέντρα μεταμοσχευτικά κέντρα μήτρας (Cleveland Clinic-USA) έχουν προσαρμόσει την πολιτική επιλογής πτωματικών δοτών για αποφυγή CMV λοίμωξης (ορο-θετικό δότη με ορο-αρνητικό λήπτη).¹⁹⁸ Σε ορο- αρνητικούς CMV λήπτες στερεών οργάνων με ορο-αρνητικούς CMV δότες, πολλά μεταμοσχευτικά κέντρα υποστηρίζουν τη χημειο-προφύλαξη με ακυκλοβίρη τις πρώτες 4 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, η οποία θα μπορούσε να είναι μια αποδεκτή στρατηγική και στους λήπτες μητριαίου μοσχεύματος λαμβάνοντας υπόψη τον παθογόνο ρόλο του απλού έρπητα στην ανάπτυξη τραχηλίτιδας.¹⁹⁸

Αντίθετα, η βέλτιστη βραχυπρόθεσμη αντιβακτηριακή χημειο-προφύλαξη παραμένει αβέβαιη. Η προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών μειώνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικής λοίμωξης, συμπεριλαμβανομένων των πυελικών λοιμώξεων (RR 0,28, 95% CI 0,20-0,39) μετά από κολλική και κοιλιακή υστερεκτομή. (cochrane meta-analysis,¹⁹⁹) Υπάρχει μια συνεχής διαμάχη σχετικά με το ποιο αντιβιοτικό πρέπει να χορηγείται πριν από την υστερεκτομή. Τα τρέχοντα στοιχεία βασίζονται κυρίως σε μελέτες χαμηλής έως μέτριας ποιότητας από δεκαετίες πριν και δεν μπορούν να απαντήσουν ικανοποιητικά αυτό το ερώτημα.¹⁹⁹ Καθώς το ποσοστό μόλυνσης μετά από κολλική υστερεκτομή σε θεωρητικά “ανοσοεπαρκείς” γυναίκες χωρίς προφύλαξη είναι περίπου 20-50%¹⁹⁹, η προφύλαξη σε μεταμοσχευμένες λήπτριες φαίνεται λογική και αποδεκτή, ωστόσο πρέπει να είναι καλά στοχευμένη. Δεδομένου ότι το κατώτερο γεννητικό σύστημα είναι μια περιοχή που βρίσκεται με φυσιολογική χλωρίδα περιλαμβάνοντας και αναερόβιους μικροοργανισμούς, δεν πρέπει να στοχεύονται μόνο τα θετικά κατά gram αερόβια βακτήρια, αλλά να επιλέγεται αντιβιοτικό με ευρύτερο φάσμα.²⁰⁰ Στις ανοσοκατασταλμένες λήπτριες μητριαίου μοσχεύματος, λαμβάνοντας υπόψη τη μεγάλη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, το σχετικά εκτεταμένο χειρουργικό τραύμα και την πιθανή έκθεση τόσο σε αερόβια όσο και σε αναερόβια κοινή χλωρίδα με μόλυνση της κοιλότητας της μήτρας με γειτονική κολλική ή τραχηλική χλωρίδα, η επιλογή ενός αντιβιοτικού ευρέως φάσματος φαίνεται λογικά αποδεκτή. Τα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα μήτρας [Σουηδία⁷, Τσεχία⁵², Βραζιλία-Σαο Πάολο⁵³, Τουρκία-Αττάλεια²⁰¹] χορηγούν σύντομα σχήματα (1-5 ημερών) αντιβιοτικών ευρέως φάσματος με αναερόβια κάλυψη κυρίως με πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη ή εναλλακτικά κεφτριαξόνη μαζί με ορνιδαζόλη [Χί’an-Κίνα⁸³].³

Οι διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις είναι άλλες σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε λήπτες μοσχεύματος συμπαγών οργάνων και ιδιαίτερα σε λήπτες μοσχεύματος πνεύμονα και λεπτού εντέρου, ενώ είναι λιγότερο συχνές σε λήπτες μοσχεύματος ήπατος, καρδιάς και νεφρών.¹⁸⁸ Αυτή η διαφορά μπορεί να εξηγηθεί σε μεγάλο βαθμό από την πιθανή περιβαλλοντική έκθεση σε μύκητες ή μούχλες ως κοινά παθογόνα, τα οποία μπορούν να γίνουν άμεσα παθογόνα σε άτομα με ανοσοκαταστολή του ξενιστή. Όσον αφορά τους αποδέκτες μητριαίου μοσχεύματος, η αντιμυκητιασική προφύλαξη, ειδικά κατευθυνόμενη κατά του κοινού παθογόνου *Candida albicans*, θα μπορούσε θεωρητικά να μειώσει τον κίνδυνο πρώιμης μυκητίασης του μητριαίου μοσχεύματος ή ακόμα και συστηματικών λοιμώξεων. Είναι δημοσιευμένο το γεγονός ότι μόλυνση με *Candida* του μοσχεύματος οδήγησε στην πρώιμη αφαίρεση της πρώτης μεταμοσχευμένης μήτρας-πτωματικής προέλευσης στις ΗΠΑ.⁸⁷ Η διεισδυτική καντιντίαση εμφανίζεται νωρίτερα από

³ Λόγω την υψηλής συσχέτισης και με ενδημικούς παράγοντες της μικροβιακής χλωρίδας της κάθε περιοχής παρατίθενται και η προέλευση του κάθε κέντρου.

άλλες μυκητιάσεις, κυρίως μέσα στους πρώτους 3 μήνες και θεωρείται ως νοσοκομειακή λοίμωξη.²⁰² Η προσβολή των αρτηριακών δομών είναι μια πιθανή απειλή που προκαλείται από μυκητιασική λοίμωξη και μπορεί να εξελιχθεί σε μυκητικό ανεύρυσμα με πιθανότητα ρήξης και να γίνει ιδιαίτερα απειλητική για τη ζωή. Αυτό αφορά κυρίως το ασπέργιλο (*Aspergillus*) και υπάρχει δημοσιευμένη σειρά ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού.²⁰³ Στους αποδέκτες μητριάου μοσχεύματος, ο κίνδυνος είναι υπαρκτός είτε μέσω του δότη είτε από επιμόλυνση του υγρού συντήρησης του μοσχεύματος. Έχουν δημοσιευτεί αναλυτικές κατευθυντήριες οδηγίες κυρίως για τους λήπτες μοσχεύματος ήπατος, στις οποίες συστήνεται προφύλαξη για τον ασπέργιλο για 3 ή 4 εβδομάδες η οποία όχι μόνο μειώνει τον αποικισμό αλλά και τη μυκητίαση και τη σχετική θνησιμότητά.²⁰⁴ Αντίστοιχα δεδομένα ισχύουν για τη χορήγηση αντιμυκητιασικής χημειοπροφύλαξης για τον ασπέργιλο και σε άλλες μεταμοσχευτικές διαδικασίες όπως στον πνεύμονα (meta-analysis μελετών παρατήρησης²⁰⁵ –χορήγηση θεραπείας (αμφοτερικίνη Β, caspofungin, αλλά και νεότερες αζόλες όπως βορικοναζόλη (voriconazole) ή ποσακοναζόλη (posaconazole)- 3-6 μηνών) και λεπτού εντέρου-χρήση φλουκοναζόλης για 4 εβδομάδες.^{202,206} Αντίθετα σε μη ουδετεροπενικούς λήπτες μεταμοσχεύσεων νεφρού και παγκρέατος, δεν συνιστάται αντιμυκητιακή προφύλαξη.²⁰⁶

Ορισμένες ερωτήσεις σχετικά με την αντιμικροβιακή χημειο-προφύλαξη παραμένουν άλυτες για τους λήπτες μητριάων μοσχευμάτων. Δεν είναι σαφές πώς η ανοσοκαταστολή επηρεάζει τη φυσιολογική βακτηριακή κοιλική χλωρίδα και πιο συγκεκριμένα τον πιθανό ρυθμιστικό ρόλο των ειδών γαλακτοβάκιλλου ή άλλων κοινών παθογόνων που αποικίζουν την περιοχή. Η διάρκεια της προφύλαξης σε λήπτες μητριάων μοσχευμάτων παραμένει άγνωστη όπως αντικατοπτρίζεται από την πρακτική στα διάφορα μεταμοσχευτικά κέντρα. Επίσης, θα πρέπει ενδεχομένως να διερευνηθεί ο ρόλος των εχινοκανδινών λαμβάνοντας υπόψη την αποτελεσματικότητα αυτών των φαρμάκων στην προφύλαξη σύμφωνα με δημοσιευμένη και καλά σχεδιασμένη RCT μελέτη.²⁰² Οι εχινοκανδίνες δεν εμφανίζουν κλινικά σημαντικές φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις και επιβλαβείς επιδράσεις στην ενδογενή παραγωγή επινεφριδιακών ορμονών, όπως στις αζόλες)²⁰² γεγονός που κάνει επιθυμητή τη χρήση τους ιδίως σε μεταμοσχευμένους ασθενείς που κατά κανόνα λαμβάνουν ένα σύνολο ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Η ευρεία χρήση της φλουκοναζόλης μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση στελεχών ανθεκτικών στις αζόλες (μη-*albicans* μύκητες), τα οποία όμως εξακολουθούν να καλύπτονται από εχινοκανδίνες.²⁰² Σαφώς και δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες σε λήπτες μητριάου μοσχεύματος, ωστόσο, η τρέχουσα πρακτική αντι-μυκητιασικής χημειο-προφύλαξη είναι κυρίως 5-10 ημέρες χορήγηση φλουκοναζόλης, ακολουθώντας το σχήμα του πνεύμονα.²⁰⁷

Βακτηριακές λοιμώξεις

Οι «κλασικές» λοιμώξεις του αναπνευστικού και ιδιαίτερα η ουρολοίμωξη είναι η συχνότερες όλων των βακτηριακών λοιμώξεων κατά τη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων.²⁰⁸ Σε ότι αφορά τις μεταμοσχεύσεις μήτρας οι ουρολοιμώξεις καταγράφονται αρκετά συχνά σε λήπτριες, χωρίς ωστόσο αυτό να μελετάται συστηματικά ή να συγκρίνεται- αναφορές μετεγχειρητικών επιπλοκών.⁵¹⁵² Έχει σχολιαστεί από συγγραφείς των πρωτότυπων μελετών- δημοσιευμένες κλινικές σειρές μεταμοσχεύσεων ότι γυναίκες με σύνδρομο Mayer-Rokitansky-Küster-Hausner (MRKH) εμφανίζουν αυξημένο υπολειπόμενο όγκο ούρησης > 100mL στην ουροροομετρία^{98,160,209}, γεγονός μη αναμενόμενο για τη νεαρή ηλικία των ασθενών (επιδημιολογική μελέτη σε 308 φυσιολογικές γυναίκες της ίδιας ηλικίας²¹⁰). Επίσης, η δυσλειτουργία της ουροδόχου κύστης δεν είναι αναγνωρισμένο χαρακτηριστικό του MRKH, το οποίο σχετίζεται με διάφορες αναπτυξιακές ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος,

συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής αγενεσίας και δυσπλασίας.²¹¹ Το εύρημα αυτό καθίσταται ιδιαίτερα ενδιαφέρον και δημιουργεί νέες προοπτικές για περαιτέρω μελέτη.

Άλλες πιο σπάνιες λοιμώξεις του αναπαραγωγικού συστήματος αναμένεται να εμφανιστούν συχνότερα μετά τη μεταμόσχευση. Ένα σημαντικό ζήτημα είναι η χρόνια ενδομητρίτιδα, μια επίμονη φλεγμονή του βλεννογόνου του ενδομητρίου που προκαλείται τόσο από gram θετικά όσο και από gram αρνητικά παθογόνα με πιθανές αρνητικές επιδράσεις στη γονιμότητα, την εμφύτευση και τη συχνότητα των αποβολών.²¹² Συνολικά, η συχνότητα εμφάνισης ενδομητρίτιδας σε λήπτες συμπαγών οργάνων δεν είναι καλά προσδιορισμένη. Στην βιβλιογραφία υπάρχει case report από τον L Sayage και συν. (Transplantation. 1990 Apr;49(4):815-7) που καταγράφει ενδομητρίτιδα μετά από μεταμόσχευση ήπατος (απουσία abstract). Η μοριακή ταυτοποίηση των μικροβίων μπορεί να είναι χρήσιμη στην ανίχνευση μη καλλιεργήσιμων μικροοργανισμών²¹² και ως εκ τούτου να βοηθήσει περαιτέρω στη διαχείριση λοιμώξεων σε λήπτριες μητριαίων μοσχευμάτων. Αποκτά ιδιαίτερο ενδιαφέρον, ο διαχωρισμός της μικροβιακής φλεγμονής από την φλεγμονώδη απόρριψη μοσχεύματος (borderline στάδιο κατά τη σταδιοποίηση του Molne¹⁵⁰ σε ανθρώπους όσο και στις προκλινική μελέτη του El-Akoufi και συν²¹³) καθώς και στις δύο περιπτώσεις υπάρχει διήθηση από λεμφοκύτταρα και άλλα φλεγμονώδη κύτταρα του ενδομητρίου. Η αποτυχία διάκρισης και των δύο προβλημάτων μετά από μεταμόσχευση μήτρας θα μπορούσε να προκαλέσει περιττή αντιμετώπιση της υποτιθέμενης απόρριψης προκαλώντας επιδείνωση του μολυσματικού προβλήματος με πιθανή αποτυχία εμφύτευσης. Η σουηδική μεταμοσχευτική ομάδα έχει περιγράψει ένα περιστατικό που περιπλέκεται από τραχηλίτιδα/ενδομητρίτιδα 1 μήνα μετά τη μεταμόσχευση λόγω *Enterococcus faecalis* με την ανάπτυξη αποστήματος μήτρας παρά την παρατεταμένη θεραπεία με αντιβιοτικά και τις επαναλαμβανόμενες χειρουργικές παρεμβάσεις, και τέλος την αφαίρεση του μοσχεύματος τον 3ο μήνα.¹⁰⁷ Αυτό υποστηρίζει ότι στους λήπτες μητριαίου μοσχεύματος και σε αντίθεση με άλλους λήπτες συμπαγών οργάνων, οι λοιμώξεις μπορεί να συμβάλουν άμεσα στην πρόωρη απώλεια του μοσχεύματος.

Ιογενείς λοιμώξεις

Σε συνάρτηση με τη μειωμένη κυτταρική ανοσία, οι ιογενείς λοιμώξεις εμφανίζονται συχνότερα σε μεταμοσχευμένους ασθενείς.¹⁷⁶ Η μόλυνση από CMV σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα μπορεί να προκαλέσει μια γενικευμένη ασθένεια όχι μόνο με κόπωση αλλά και με πυρετό και σπλαχνική νόσο, όπως ηπατίτιδα, κεντρική νευρική προσβολή, προσβολή του αμφιβληστροειδούς, οισοφαγίτιδα, κολίτιδα, μυοκαρδίτιδα και σπανιότερα αγγειίτιδα ή νεφρική βλάβη.¹⁷⁶ Η CMV ενδομητρίτιδα και η τραχηλίτιδα έχουν περιγραφεί σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ακόμη και σε άτομα με ανοσοεπάρκεια.¹⁷⁶ Παράλληλα με την αμιγώς λοιμογονική επίπτωση του CMV, θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η ανοσοτροποποιητική του δράση. Η ανοσορρυθμιστική αυτή ιδιότητα του ιού θα μπορούσε να εξηγήσει την αυξημένη συχνότητα ευκαιριακών λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της διηθητικής μυκητιασικής νόσου, σε λήπτες μοσχευμάτων.¹⁷⁶ Οι ανοσορρυθμιστικές επιδράσεις, μεσολαβούμενες από μειωμένη λειτουργία ιδίως των T κυττάρων και της φαγοκυτταρικής λειτουργίας τους και της δυσλειτουργίας στην παραγωγή κυτταροκινών, αυξάνουν τον κίνδυνο απόρριψης, επιταχύνουν τη γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος και πιθανόν αυξάνουν και τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου.¹⁷⁶ Η αναζωπύρωση ή πρωτολοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε λήπτριες μητριαίων μοσχευμάτων είναι ιδιαίτερα προβληματική, λαμβάνοντας υπόψη και τον κίνδυνο τερατογένεσης από την γανσικλοβίρη (ganciclovir).²¹⁴ Η γανσικλοβίρη πρέπει να χορηγηθεί ενδοφλεβίως για τουλάχιστον 2 εβδομάδες ή περισσότερο έως ότου ο ασθενής υποβληθεί σε δύο αρνητικές

μοριακές (pcr)δοκιμασίες για CMV. Νέα αντιικά φάρμακα όπως το maribavir και το brincidofovir δοκιμάζονται επί του παρόντος ως εναλλακτικά ειδικά για στελέχη ανθεκτικά στη γανσικλοβίρη.²¹⁵ Αυτά τα τερατογόνα φάρμακα ωστόσο δεν αποτελούν μελλοντικές επιλογές για τη θεραπεία της λοίμωξης από CMV κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η εναλλακτική και προς το παρόν διαθέσιμη αλλά λιγότερο αποτελεσματική θεραπεία είναι οι ενδοφλέβιες υπεράνοσες ανοσοσφαιρίνες CMV, για τις οποίες τα στοιχεία που υποστηρίζουν τη χρήση τους είναι αμφίβολα.²¹⁵

Ο ιός Epstein-Bar (EBV), εκ των οποίων το 90-95% των ενηλίκων έχουν προστατευτική ανοσία, μπορεί να ξεφύγει από την ανοσοκαταστολή και να επανενεργοποιηθεί. Η ανεξέλεγκτη αντιγραφή του ιού EBV λόγω μειωμένης ανοσοεπάρκειας μπορεί να τροποποιήσει τη λεμφοκυτταρική διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό, προωθώντας την ανάπτυξη μετα-μεταμοσχευτικής λεμφουπερπλασιαστικής διαταραχής (post transplant lymphoproliferative disease, PTLD), η οποία κυμαίνεται από τον αυξημένο πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων έως το λέμφωμα με πολύ κακή πρόγνωση.²¹⁶ Ο υψηλότερος κίνδυνος ανάπτυξης PTLD παρατηρείται σε ορό-θετικό για EBV δότη και ορο-αρνητικό για EBV λήπτη, μια αρκετά σπάνια αλλά δυνητικά επικίνδυνη κατάσταση.²¹⁶ Σε περίπτωση ιαμίας από EBV, συνίσταται μείωση της συνολικής ανοσοκαταστολής, λαμβάνοντας επίσης υπόψη ότι τόσο η ακυκλοβίρη όσο και η γανσικλοβίρη δεν έχουν δραστηριότητα έναντι του λανθάνοντος EBV.^{215,216}

Επίσης, ο ιός του απλού έρπητα (HSV-2) είναι σχετικά συχνός στην μεταμοσχευμένες γυναίκες. Αυτός ο ιός πολύ σπάνια προκαλεί συστηματική νόσο σε λήπτες συμπαγών οργάνων συμπεριλαμβανομένης της ηπατίτιδας ή της οισοφαγίτιδας.²¹⁷ Επιπλέον, αυτός ο σεξουαλικά μεταδιδόμενος ιός μπορεί να προκαλέσει τραχηλίτιδα και τοπική φλεγμονή στο μόσχευμα και πιθανόν να οδηγήσει σε απώλεια μοσχεύματος. Υπάρχει δημοσιευμένη αναφορά σε έναν λήπτη μητριαίου μοσχεύματος λόγω HSV-2.⁵² Αξίζει να σημειωθεί, ότι η χορηγούμενη χημειο-προφύλαξη από CMV με valganciclovir προστατεύει επίσης από λοιμώξεις απλού έρπητα τους πρώτους μήνες μετά τη μεταμόσχευση.^{176,218}

Μια θεωρητική ανησυχία στους αποδέκτες μοσχεύματος οργάνων είναι η αυξημένη επίπτωση ιικών λοιμώξεων από HPV, οι οποίες είναι συχνά οροτύπων υψηλού κινδύνου. Έχουν δημοσιευτεί προοπτικές μελέτες αναζωπύρωση HPV λοίμωξη σε μεταμοσχεύσεις νεφρού.^{219,220} Στη σουηδική δοκιμή¹⁶⁰, μία μεταμοσχευμένη ασθενής είχε βλάβες CIN2 στη βιοψία του τραχήλου της μήτρας, 8 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, με την παρουσία του ορότυπου υψηλού κινδύνου HPV 31. Η συχνότητα εμφάνισης κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων είναι σχεδόν πέντε φορές υψηλότερη σε λήπτες μοσχεύματος νεφρού από ό, τι στον γενικό πληθυσμό σύμφωνα με προοπτική μελέτη.²²¹ Είναι σαφές ότι οι βλάβες που προκαλούνται από τον HPV τόσο στην δότρια όσο και στην λήπτρια θα πρέπει να αποκλείουν τη μεταμόσχευση.¹⁷³ Αποτελεί άλλωστε κριτήριο αποκλεισμού στα περισσότερα μεταμοσχευτικά κέντρα. Απαιτείται σχολαστική παρακολούθηση της παθολογίας που σχετίζεται με τον HPV στις μεταμοσχευμένες ασθενείς, καθώς οι βλάβες θεωρητικά μπορούν να εξελιχθούν πιο γρήγορα σε προ-καρκινωματώδεις βλάβες. Είναι σαφές ότι ο HPV εμβολιασμός προ-μεταμοσχευτικά της λήπτρια αποτελεί εκ των ων ουκ άνευ προϋπόθεση σε κάθε μεταμοσχευτικό πρόγραμμα.²²² Έχει διατυπωθεί ένας προβληματισμός σχετικά με την ανοσογονικότητα αυτού του εμβολίου και εάν η αποκτώμενη ανοσολογική προστασία μειώνεται μετά τη μεταμόσχευση, δεδομένα που ακόμη δεν έχουν επιβεβαιωθεί. Παρόλα αυτά, σε λήπτες μοσχεύματος νεφρού, η οροθετικότητα του τετραδύναμου ανασυνδυασμένου εμβολίου HPV (Gardasil®) ήταν μεταξύ 50 και 75% ανάλογα με τον γονότυπο, ενώ ήταν 100% στην ομάδα ελέγχου (άτομα με χρόνια νεφρική νόσο).²²³ Στην ίδια

μελέτη, η καλύτερη ορολογική απάντηση ήταν σε εκείνους που ελάμβαναν τα χαμηλότερα επίπεδα τακρόλιμους, αποδεικνύοντας τον αρνητικό ρόλο της ανοσοκαταστολής στη χυμική απόκριση στον εμβολιασμό.²²³

Μυκητιασικές λοιμώξεις

Ο κίνδυνος εμφάνισης μυκητιασικών λοιμώξεων σε λήπτες συμπαγών οργάνων είναι σημαντικά υψηλότερος από ό, τι σε «ανοσοεπαρκή» άτομα.²⁰⁴ Ο κίνδυνος ανάπτυξης μυκητιασικής λοίμωξης για όλες τις μεταμοσχεύσεις οργάνων σχετίζεται με τον βαθμό ανοσοκαταστολής, συμπεριλαμβανομένης της αθροιστικής έκθεσης σε κορτικοστεροειδή, στη συνύπαρξη λοίμωξης από CMV²²⁴, αλλά και με την ιδιαίτερη έκθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες.¹⁷⁶ Οι μεταμοσχεύσεις πνευμόνων και λεπτού εντέρου και σε μικρότερο βαθμό ήπατος είναι πιο επιρρεπείς σε μυκητιασικές λοιμώξεις από αυτές των νεφρών και παγκρέατος στους οποίους και δεν χορηγείται αντιμυκητιασική χημειοπροφύλαξη.²⁰⁴ Επίσης, στις λήπτριες μητριάου μοσχεύματος ο *Candida albicans* είναι μια πιθανή απειλή, για την οποία χορηγείται προφυλακτική θεραπεία. Στα περισσότερα προγράμματα μεταμόσχευσης μήτρας η προφύλαξη με φλουκοναζόλη χορηγείται για 5-10 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση.⁵²⁵³ Η μυκητίαση αποτελεί μια επικίνδυνη για το μόσχευμα κατάσταση, είναι γνωστή η περίπτωση πρόωρης αφαίρεσης του μοσχεύματος μήτρας στην αμερικανική σειρά ασθενών και μάλιστα από πτωματικό δότη λόγω καντιτίασης.¹⁹⁸

Η διεισδυτική καντιντίαση παραμένει η πιο κοινή διηθητική μυκητιασική λοίμωξη στη μεταμόσχευση οργάνων και τα αναδυόμενα στελέχη μη-*albicans* εμφανίζουν μεταβλητή ευαισθησία στην αντιμυκητιασική θεραπεία προκαλούν ιδιαίτερη ανησυχία. Ένας άλλος επιβαρυντικός παράγοντας στους αποδέκτες συμπαγών οργάνων είναι η σπάνια αλλά δυνητικά επικίνδυνη επιπλοκή της μυκητιασικής αρτηρίτιδας, η οποία έχει περιγραφεί σε περίπτωση σειράς μεταμοσχευμένων νεφρών.²⁰³ Παρότι δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα στη μεταμόσχευση μήτρας, πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή σε αυτήν την επιπλοκή λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία ζυμομυκήτων στην κοινή κολπική χλωρίδα. Αυτό παρέχει επίσης ένα επιχείρημα όχι μόνο υπέρ της αντιμυκητιασικής προφύλαξης αλλά και των συστηματικών καλλιεργειών-ελέγχου των υγρών συντήρησης των μητριάων μοσχευμάτων.

Μετάδοση δότη

Οι λοιμώξεις που προέρχονται από τον δότη είναι ασυνήθιστες στους λήπτες μοσχεύματος συμπαγών οργάνων αλλά δεν μπορούν ποτέ να αποκλειστούν.¹⁷⁶ Εμφανίζονται κυρίως νωρίς και ιδιαίτερα τις πρώτες 6 εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση.¹⁷⁶ Ειδικά στους πτωματικούς δότες με παρατεταμένη παραμονή στη μονάδα εντατικής θεραπείας με πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα και καθετήρες που αποικίζονται από μύκητες ή πολυανθεκτικά gram-αρνητικά βακτήρια, αυξάνεται η πιθανότητα μετάδοσης.¹⁷⁶ Όλοι, αλλά κυρίως οι δυνητικοί δότες που κινδυνεύουν να προσβληθούν πρόσφατα από μεταδοτικούς ιούς, όπως ο HIV και η ηπατίτιδα Β και C, πρέπει να ελέγχονται σχολαστικά, αν και οι αρνητικοί έλεγχοι λαμβάνοντας υπόψη τον χρόνο καθυστέρησης της ορομετατροπής και την πιθανότητα ιικών φορτίων κάτω από το όριο ανίχνευσης δεν μπορούν να εγγυηθούν απόλυτα ασφαλή μεταφορά οργάνων.¹⁷⁶ Είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη η επιδημιολογική έκθεση του δυνητικού δότη καθώς και οι εκάστοτε περιβαλλοντικοί κίνδυνοι έκθεσης αυτού. Όπως έχει καταγραφεί στην διαδικασία απομάκρυνσης μητριάου μοσχεύματος από πτωματικό δότη, εφαρμόζονται προεγχειρητικά κολπικές αλοιφές μικοναζόλης για ελάττωση του κινδύνου μετάδοσης του *C. albicans*.

Συμπερασματικά, οι λήπτριες μητριάιου μοσχεύματος έχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων κατά το χρονικό διάστημα στο οποίο εκτίθενται σε ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Παράλληλα με άλλους λήπτες συμπαγών οργάνων, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος βακτηριακών, ιογενών και μυκητιασικών λοιμώξεων. Το τελευταίο σχετίζεται με την έκθεση στην κοινή χλωρίδα και κυρίως σε *Candida*, η οποία δικαιολογεί την αντιμυκητιακή προφύλαξη. Στις λήπτριες μητριάιου μοσχεύματος, αν και τα συγκεντρωτικά δεδομένα ασφάλειας εξακολουθούν να είναι περιορισμένα, φαίνεται ότι οι μολύνσεις αυτές καθ' αυτές μπορούν να οδηγήσουν σε απώλεια μοσχεύματος. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να αποδοθεί στον CMV, λαμβάνοντας υπόψη τον πιθανό επιβλαβές ρόλο της επιμόλυνσης. Αυτό θα μπορούσε να προτρέψει την αποφυγή μοσχευμάτων με θετικό CMV δότη σε αρνητικούς CMV δέκτες λαμβάνοντας υπόψη τον εκτιμώμενο κίνδυνο παρά την παρατεταμένη προφύλαξη για 200 ημέρες τα πρώτα 2 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση, που συμπίπτει με την εμβρυϊκή μεταφορά. Ωστόσο, η Διεθνής Εταιρεία Μεταμόσχευσης Μήτρας (International Society of Uterus Transplantation, ISUTx) θα πρέπει να προσπαθήσει να αναπτύξει συστάσεις και κατευθυντήριες γραμμές λαμβάνοντας υπόψη τις τρέχουσες γνώσεις στον τομέα των μολυσματικών ασθενειών κατά τη μεταμοσχευτική διαδικασία και να ενσωματώσει δεδομένα από ένα καθολικό μητρώο ασθενών, που έχει ήδη αρχίσει να συγκεντρώνει.

Στον

Πίνακας 5 Στρατηγικές μείωσης κινδύνου λοιμώξεων μετά απο μεταμόσχευση μήτρας , καταγράφονται οι επιμέρους καλές πρακτικές σχετικά με μέτρα γενικής πρόληψης, χημειοπροφύλαξης και ανοσοκαταστολής που μπορούν να εφαρμοστούν ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης απειλητικών λοιμώξεων.

Δ ΜΕΡΟΣ-ΒΙΟΗΘΙΚΗ

Μεταμόσχευση μήτρας και βιοηθικοί προβληματισμοί

Τα βασικά ηθικά σημεία κατά την εξέταση της μεταμόσχευσης μήτρας περιλαμβάνουν τη μη σωτήρια φύση της διαδικασίας καθώς και η ύπαρξη αποδεδειγμένων και ασφαλέστερων εναλλακτικών λύσεων, η πειραματική φύση της και οι κίνδυνοι και τα οφέλη για τη δότρια, τη λήπτρια και το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Δεδομένου ότι η παρένθετη μητρότητα και η υιοθεσία υπάρχουν και ως εναλλακτικά μονοπάτια για την μητρότητα για γυναίκες με ΑΥΦΙ, παρόλο που δεν είναι διαθέσιμα σε όλες τις περιοχές του κόσμου, η ηθική της μεταμόσχευσης μήτρας εξετάζεται σε σύγκριση με αυτές τις δύο καθιερωμένες επιλογές. Ωστόσο, αυτές οι επιλογές διαφέρουν από τη μεταμόσχευση μήτρας, δεδομένου ότι η υιοθέτηση δεν επιτρέπει τη γενετική σχέση μεταξύ της μητέρας και του παιδιού. Ούτε η υιοθεσία ούτε η παρένθετη μητρότητα επιτρέπει στις γυναίκες να έχουν τις σχετικές συναισθηματικές και σωματικές εμπειρίες της εγκυμοσύνης.²⁷ Επιπλέον, πρέπει να ληφθούν υπόψη οι κίνδυνοι για έναν φορέα της κύησης στη διαδικασία της παρένθετης.

Τα κριτήρια του Μόντρεαλ για την ηθική σκοπιμότητα της μεταμόσχευσης μήτρας^{225,226}

Θεωρώντας ότι μια ανθρώπινη μεταμόσχευση μήτρας φαίνεται να οδηγεί σε μία βιώσιμη κύηση και ιατρικώς είναι ασφαλής για τη μητέρα και το κύημα, μια γυναίκα μπορεί να θεωρείται υποψήφια για μεταμόσχευση μήτρας εάν πληροί όλα τα κάτωθι κριτήρια στις τρεις κατηγορίες:

Για τη λήπτρια:

1. γενετικώς θήλυ σε αναπαραγωγική ηλικία χωρίς ιατρικές αντενδείξεις για μεταμόσχευση
2. τεκμηριωμένη εκ γενετής ή επίκτητη πλήρη υπογονιμότητα μητριαίου παράγοντα (ΥΦΙ) και εφόσον έχουν αποτύχει όλες οι σύγχρονες τεκμηριωμένες και συντηρητικές θεραπείες επίτευξης κύησης
3.
 - a. παρουσία προσωπικών αντιρρήσεων ή νομικών κωλυμάτων για παρένθετη μητρότητα ή υιοθεσία
 - b. κατανοεί το γεγονός της μεταμόσχευσης μήτρας ως μοναδικό μέσο βίωσης της μητρότητας και αντιλαμβάνεται τους σχετικούς περιορισμούς που προκύπτουν
4. δεν έχει κριθεί ως παράλογη η απόφαση της για μεταμόσχευση μήτρας από ειδικούς ψυχικής υγείας
5. δεν τεκμηριώνεται ανικανότητα της προς τη μητρότητα
6. είναι αρκετά υπεύθυνη να συναινεί, αρκετά ενημερωμένη ώστε να λαμβάνει υπεύθυνες αποφάσεις και δεν βρίσκεται υπό καθεστώς εξαναγκασμού

Για τη δότρια:

1. θήλυ σε αναπαραγωγική ηλικία, χωρίς ιατρικές αντενδείξεις για δωρεά
2. έχει επανειλημμένα επιβεβαιώσει τη συγκατάθεσή της ή έχει υπογράψει ειδική συναίνεση για μετά θάνατον δωρεά
3. δεν έχει ιστορικό μητριαίας βλάβης ή διαταραχής
4. είναι αρκετά υπεύθυνη να συγκαταθέτει, αρκετά ενημερωμένη ώστε να λαμβάνει υπεύθυνες αποφάσεις και δεν βρίσκεται υπό καθεστώς εξαναγκασμού

Για την ιατρική ομάδα που διενεργεί τη μεταμόσχευση:

1. ανήκει σε χειρουργική ομάδα που πληροί το τρίτο κριτήριο του Moore, σχετικά με τη σταθερότητα της ομάδας²²⁷⁴
2. έχει παράσχει επαρκή ενημερωμένη συναίνεση και στα δύο μέρη σχετικά με τους κινδύνους, τις πιθανές συνέπειες και τις πιθανότητες επιτυχίας και αποτυχίας
3. δεν έχει καμία σύγκρουση συμφερόντων
4. έχει το καθήκον να διατηρήσει την ανωνυμία εάν η δότρια ή η λήπτρια δεν έχει παραιτηθεί ρητά από το δικαίωμα αυτό.

Ενώ τα αρχικά και τα αναθεωρημένα Κριτήρια του Μόντρεαλ²²⁶ παρέχουν ένα θεωρητικό πλαίσιο για την καθοδήγηση της μεταμόσχευσης μήτρας, οι συστάσεις είναι περιορισμένης χρηστικότητας καθότι δεν μπορούν να αντιμετωπίσουν ανακύπτοντα πρακτικά ζητήματα της ακόμα αναπτυσσόμενης χειρουργικής επέμβασης.^{225,226} Η μεταμόσχευση μήτρας είναι μοναδική καθότι εμπλέκει δικαιώματα πολλαπλών μερών και συνεπώς πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και να σταθμίζονται δικαιώματα των κάτωθι εμπλεκόμενων: η ζωντανή δότρια ή η οικογένεια της θανούσας δότριας, η λήπτρια, ο γενετικός πατέρας (εάν συνεργάζεται με τη λήπτρια της μήτρας) και το επιδιωκόμενο νεογνό .

Σημαντικά ηθικά ζητήματα ειδικά για τη μεταμόσχευση μήτρας περιλαμβάνουν^{87,228}:

- Η μεταμόσχευση μήτρας θεωρείται χειρουργική επέμβαση που βελτιώνει τη ζωή και δε λειτουργεί σωστικά για αυτήν, παρόμοια με τη μεταμόσχευση προσώπου, άκρων, κοιλιακού τοιχώματος, τραχείας ή λάρυγγα. Επομένως, απαιτείται μεγαλύτερη αιτιολόγηση σε σύγκριση με τις διαδικασίες μεταμόσχευσης που σώζουν ζωές.
- Η διαδικασία θεωρείται διερευνητική και απαιτεί μοναδικές ενημερωμένες συγκαταθέσεις για τη δότρια, τη λήπτρια και, ενδεχομένως, τον γενετικό πατέρα. Όπως και με οποιαδήποτε αναπτυσσόμενη τεχνολογία, υπάρχει πιθανότητα θεραπευτικής εσφαλμένης αντίληψης κατά τη διαδικασία συναίνεσης κατόπιν ενημέρωσης.¹⁷⁵
- Η μεταμόσχευση μήτρας είναι η πρώτη προσωρινή διαδικασία μεταμόσχευσης, καθώς το όργανο αφαιρείται μετά την τεκνοποίηση για να αποφευχθεί η δια βίου ανοσοκαταστολή. Ωστόσο, καθώς το όργανο είναι μέρος της λήπτρια μόλις ολοκληρωθεί η μεταμόσχευση, η αφαίρεση απαιτεί τη συγκατάθεση της.
- Η αποτελεσματικότητα της διαδικασίας δεν είναι πλήρως γνωστή. Σε σουηδική κλινική δοκιμή, δημοσιευμένη το 2015 και προερχόμενη από τη μαιευτική κλινική του πανεπιστημιακού νοσοκομείου του Gothenburg- κέντρο αριστείας στη μεταμόσχευση μήτρας καθώς ο επικεφαλής της καθ. Mats Brännström έχει επιτελέσει το μεγαλύτερο αριθμό μεταμοσχεύσεων στον κόσμο, εντάχθηκαν 9 γυναίκες με πλήρη μητριαίο παράγοντα υπογονιμότητας (AUI) και υποβλήθηκαν όλες σε μεταμόσχευση μήτρας. Σε δύο από τις εννέα αφαιρέθηκαν τα μοσχεύματα τους εντός των πρώτων έξι μηνών. Από τις υπόλοιπες γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μήτρας, μέχρι και τον Ιανουάριο του 2019, υπήρξε ποσοστό κλινικής

⁴ "The third ethical challenge is the role of the surgeon in managed care. This might be stated as "Can we trust corporations to provide all-risk coverage and freedom in clinical decisions?" (Moore FD, Arch Surg 2000) [Σε ελεύθερη μετάφραση: Η ομάδα μπορεί να συνεργάζεται για την διαχείριση κάθε κινδύνου και μπορεί να λαμβάνει ελεύθερα κάθε κλινική απόφαση]

εγκυμοσύνης 100% και γεννήθηκαν οκτώ υγιή νεογνά. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ακόμη αρκετά δημοσιευμένα δεδομένα για τον επακριβές ποσοστό επίτευξης εγκυμοσύνης και ζώντων νεογνών.¹⁰⁷

- Η λήπτρια του οργάνου θα υποβληθεί σε τρεις έως τέσσερις κοιλιακής προσπέλασης χειρουργικές επεμβάσεις, συμπεριλαμβανομένης της ίδιας της μεταμόσχευσης, της καισαρικής τομής (ή των τοκετών) και της υστερεκτομής μόλις ολοκληρωθεί η τεκνοποίηση.
- Οι ζωντανές δότριες οργάνων θα υποβληθούν σε μείζονα χειρουργική επέμβαση που απαιτεί εκτεταμένη χειρουργική ανατομή, με κίνδυνο τραυματισμού ευγενών ενδοκοιλιακών δομών, άμεσων και απώτερων χειρουργικών επιπλοκών.^{7,27,107} Η διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης της λήψης κυμαίνεται από 8 έως 13,5 ώρες.⁷ Η μεταμόσχευση οργάνων νεκρού-δότη περιλαμβάνει αρκετά σημεία βιοηθικού προσανατολισμού όπως η συγκατάθεση (άμεση, έμμεση, εικαζόμενη) και η εμπιστευτικότητα της διαδικασίας.²²⁹ Ορισμένες οικογένειες θα συναινέσουν στη δωρεά όλων των οργάνων εκτός από τη μήτρα.²²⁶ Δεδομένου ότι η μεταμόσχευση μήτρας είναι νέα, ο ασθενής που συναινεί στην παραδοσιακή μεταμόσχευση οργάνων μπορεί να μην έχει εξετάσει τις επιπτώσεις της μεταμόσχευσης μήτρας.¹⁷⁵

Στον

Πίνακας 6 περιγράφεται σχηματικά η θέση της Αμερικανικής Εταιρείας για την Αναπαραγωγική Ιατρική σχετικά με τη μεταμόσχευση μήτρας: πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της μεταμόσχευσης μήτρας από ζώντα ή πτωματικό δότη.

- Βιοηθικοί προβληματισμοί υπεισέρχονται και στη πλευρά του αγέννητου παιδιού. Το κύημα αναπτύσσεται σε ένα δυσμενέστατο περιβάλλον, υπό την επήρεια φαρμάκων (αναλγητικά, ανοσοκατασταλτικά, ανοσοτροποποιητικά) και τον αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριου θανάτου από απόρριψη του οργάνου ή κινδύνου της ζωής της μητέρας. Είναι καταγεγραμμένο στη βιβλιογραφία, ότι η πρώτη ζωντανή γέννηση από μεταμοσχευμένη μήτρα ολοκληρώθηκε πρόωρα στις 31 εβδομάδες κύησης λόγω προεκλαμψίας.¹⁰¹
- Η λήψη της απόφασης για αφαίρεση της μήτρας σε περίπτωση απόρριψης που δεν ανταποκρίνεται στη συμβατική θεραπεία γίνεται πολύ πιο περίπλοκη εάν αυτή η μήτρα περιέχει έμβρυο. Η ασθενής, η οικογένεια, οι ιατρικές και χειρουργικές ομάδες πρέπει να είναι προετοιμασμένοι να απωλέσουν μια πολύ επιθυμητή εγκυμοσύνη υπό πολύ δυσμενείς συνθήκες. Επιπλέον, η απόφαση για την αφαίρεση της μήτρας μπορεί να επηρεαστεί από νόμους σχετικά με τον τερματισμό της εγκυμοσύνης, περιπλέκοντας ακόμη περισσότερο τη διαδικασία.
- Ο κίνδυνος εξαναγκασμού της δότριας είναι δυνητικά μεγαλύτερος στη μεταμόσχευση μήτρας σε σύγκριση με άλλους τύπους μεταμόσχευσης, καθώς η δότρια δίδει ένα όργανο που δεν σχετίζεται άμεσα με την επιβίωση της. Συνεπώς, η απειλή φαινόμενων οικονομικής συνδιαλλαγής ή ακόμη και εμπορίας οργάνων γίνεται ακόμη πιο πιθανή.
- Δεν είναι ακόμη γνωστό πώς θα ρυθμιστεί νομικά αλλά και πρακτικά η κατανομή των μοσχευμάτων μήτρας, κυρίως των πτωματικής προέλευσης. Οι επιλογές περιλαμβάνουν τη ρύθμιση ως μεταμόσχευση οργάνων στο πλαίσιο του ενιαίου δικτύου για κοινή χρήση οργάνων (για τις ΗΠΑ ανάλογο του United Network for Organ Sharing (UNOS)- <https://unos.org/>) ή ως τμήμα της υποβοηθούμενης αναπαραγωγικής τεχνολογίας, ενδεχομένως μέσω ενός συστήματος ελεύθερης αγοράς.⁸ Πώς μπορεί να προτεραιοποιηθεί άλλωστε η υπογονιμότητα;
- Μια διεθνής κοινωνία ερευνητών μεταμόσχευσης μήτρας έχει προτείνει τη διαμόρφωση ενός υποχρεωτικού μητρώου δεδομένων και της καθιέρωσης υποχρεωτικών απαιτήσεων (goodstanding) που θα ισχύουν για όλες τις μεταμοσχευτικές ομάδες μεταμόσχευσης μήτρας.²³⁰
- Δεν είναι ακόμη γνωστό εάν, και πώς, ο δότης θα αποζημιωθεί και πώς θα καλυφθεί το ιατρικό κόστος και από ποιον. Τέλος, ανάλογα με τον τόπο διεξαγωγής, το κόστος μπορεί να είναι σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με το κόστος εναλλακτικών επιλογών απόκτησης τέκνων. Ωστόσο, σε ορισμένες περιοχές, το κόστος της μεταμόσχευσης μήτρας είναι χαμηλότερο από το κόστος της παρένθετης μητρότητας.¹²⁹

Μεταμόσχευση μήτρας και transgender άτομα

Ένας ξεχωριστός τομέας βιοηθικού προσανατολισμού διανοίγεται σχετικά με τις εγγενείς δυνατότητες τεκνοποίησης σε άτομα τρανσέξουαλ/φυλομεταβατικά (*transgender*).

Οι μέχρι στιγμής μεταμοσχεύσεις μήτρας επιτεύχθηκαν σε αμιγώς γενετικά θήλεα (XX φυλετικά χρωμοσώματα) άτομα, ακολουθώντας τις σχετικές βιοηθικές νόρμες των κριτηρίων του Μόντρεαλ. Ωστόσο, πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η άρση του παραπάνω περιορισμού καθίσταται εφικτή τόσο λόγω της ιατροτεχνολογικής δυνατότητας που

προσφέρεται από την υφιστάμενη έρευνα όσο και από βιοηθικής πλευράς. Δεδομένα που θεωρητικώς τουλάχιστον δίδουν τη δυνατότητα για μια επιτυχή κύηση σε μεταμοσχευμένη μήτρα σε τρανς άτομα είναι: 1. η πλήρης ορμονική υποκατάσταση με οιστρογόνα και ανδρογονική καταστολή, 2. η χρήση τεχνολογιών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής με δωρεά ωαρίων, 3. η εξελιγμένη χειρουργική τεχνική και γνώση που επιτρέπει τόσο την ανδρική πύελο να υποδεχθεί μια εγκύμονα μήτρα όσο και η δυνατότητα ασφαλών αγγειακών αναστομών για την ασφαλή άρδευση της μεταμοσχευμένης μήτρας.

Βιοηθικοί ισχυρισμοί για την αποδοχή μιας τέτοιας επιλογής βασίζονται στο βασικό επιχείρημα ότι ένα τρανς άτομο με δυσφορία φύλου πρέπει να έχει την ίδια δυνατότητα-πρόσβαση στη μητρότητα με μία γενετικώς θήλυ γυναίκα, καθώς επίσης και ότι η αρχή της αυτονομίας του ατόμου δεν δεσμεύεται από φυλογενετικά χαρακτηριστικά.

Ένας άνδρας που αυτό-καθορίζεται ως γυναίκα έχει την ίδια ανατομική διαταραχή με μια γυναίκα με UFI. Συνεπώς, ανεξάρτητα από τις χειρουργικές προκλήσεις που εμπλέκονται, το δικαίωμα αυτού του ατόμου στην αυτοδιάθεση του αναπαραγωγικού του δυναμικού πρέπει να είναι ίσο με τους γενετικά θηλυκούς συνομηλικούς του και πρέπει να γίνεται σεβαστό.

Τα Κριτήρια του Μόντρεαλ εξετάζουν και διερευνούν τις τέσσερις βασικές πρινσιπαλιστικές ηθικές αρχές: την αυτονομία, τη μη πρόκληση βλάβης, την ωφέλεια και τη δικαιοσύνη. Αυτοί οι παράγοντες όπως εξηγούνται παραμένουν έγκυροι στην περίπτωση της μεταμόσχευσης μήτρας σε τρανσέξουαλ άτομα, καθοριζόμενα αντίστοιχα ως εξής²³¹:

1. Η φυλετική κανονικότητα αμβλύνεται και εξισορροπείται στο πλαίσιο της αρχής της δικαιοσύνης.
2. Η σωματική ευφορία και ανακούφιση που αισθάνεται το άτομο με δυσφορία φύλου, τόσο από την βίωση της μητρότητας όσο και από την απόκτηση αντίστοιχων έσω γεννητικών οργάνων με τον φυλετικό του αυτοπροσδιορισμό στο πλαίσιο της αρχής της ευεργεσίας.
3. Ο σχετικά αποδεκτός ιατρικός κίνδυνος στο πλαίσιο της αρχής της μη πρόκλησης βλάβης
4. Ο μέγιστος σεβασμός της αυτονομίας του τρανς ατόμου και του αυτοκαθορισμού της πλήρους έκφρασης της φυλετικής του ταυτότητας μέσω της μητρότητας.

Παρά τα επιχειρήματα που έχουν προταθεί σχετικά με την δυνατότητα τεκνοποίησης των τρανς ανδρών, τόσο σε επίπεδο πρακτικής εφαρμογής-ιατρική πλευρά, όσο και στο ηθικό σκέλος, παραμένουν ακόμη αλλά και προκύπτουν πολλά κωλύματα. Καταρχήν, η πρακτική της μεταμόσχευσης μήτρας σε γονιδιακά θήλυ άτομα βρίσκεται σε πειραματικό επίπεδο, ενώ στα τρανς άτομα δεν έχει διενεργηθεί ακόμη και κάθε συζήτηση γίνεται σε θεωρητικό επίπεδο και με υποθέσεις εργασίας. Συνεπώς, δεν είναι καθόλου γνωστή η πραγματική δυνατότητα εφαρμογής της μεθόδου και των ιατρικών-πρακτικών προβλημάτων που θα ανακύψουν και κατ' επέκταση των συνοδών ηθικών προβληματισμών σχετικά με τα εμπλεκόμενα μέρη (*primum non nocere*). Επιπρόσθετα, η χρησιμοθηρική θεώρηση της μήτρας ως εργαλείο παραγωγής τέκνων, αυτονομημένη από το περιβάλλον της μητρότητας και της οικογένειας, τουλάχιστον της συμβατικής ετεροφυλικής της μορφή που γνωρίζουμε σχετικά καλά, αποτελεί προβληματική πρακτική. Επίσης, η ανάπτυξη τόσο διευρυμένων αναπαραγωγικών δυνατοτήτων χωρίς το αντίστοιχο απαραίτητο διεμφυλικό γονιδιακό υλικό (κυρίως ο θήλυ γαμέτης) κάνει τον κίνδυνο της κλωνοποίησης υπαρκτό.

Μεταμόσχευση μήτρας και ελληνική έννομη τάξη

Η μεταμόσχευση μήτρας παρά την μη εφαρμογή της μέχρι στιγμής στην ελληνική ιατρική πραγματικότητα και συνεπώς την μη ανάγκης πρακτικής ανταπόκρισης του Έλληνα νομοθέτη, θα μπορούσε ευχερώς να ρυθμιστεί με την υφιστάμενη εθνική νομοθεσία και κυρίως το ν.3984/2011 αλλά και ν.4695/2018 σχετικά με την εκδήλωση θετικής ή αρνητικής δήλωσης κάθε εν ζωή ατόμου ως προς την προσφορά οργάνων του για μεταμόσχευση ακόμη και με τη δυνατότητα του συναισθηματικού δότη (άρθρο 260, ν.4512/2018). Ισχυρότερες ενστάσεις ενδεχομένως θα μπορούσαν να προκύψουν στο θεραπευτικό ρόλο της μεταμόσχευσης μήτρας και της “μη υφιστάμενης εναλλακτικής θεραπευτικής μεθόδου ανάλογης αποτελεσματικότητας”, σύμφωνα με το άρθρο 4 παρ. 2 του ν3984/2011.

Επίλογος-Συμπεράσματα

Η μεταμόσχευση της μήτρας αποτελεί αναμφισβήτητα μία σωτήρια επιλογή για τις γυναίκες με πλήρη υπογονιμότητα μητριαίου παράγοντα δίδοντας το ανεκτίμητης αξίας δώρο της μητρότητας. Η σύγκριση της μεθόδου με την παρένθετη μητρότητα και την υιοθεσία, παρότι αποτελούν σχετικά πιο ευχερείς πρακτικές, δεν είναι ισότιμη. Παρά τα περιορισμένα βιβλιογραφικά δεδομένα και τις μικρές σειρές περιστατικών με ολοκληρωμένη κύηση που έχουν δημοσιευτεί, η τεχνική είναι αρκετά ελπιδοφόρα και αποτελεσματική, παραμένει ωστόσο πειραματική. Η ιδιομορφία του μητριαίου μοσχεύματος να μην σχετίζεται άμεσα με τη διατήρηση της ζωής, δίδει τη δυνατότητα λήψης μοσχευμάτων τόσο από πτωματικούς όσο και ζωντανούς δότες, αυξάνοντας έτσι τη προσφορά μοσχευμάτων και συνακόλουθα διευκολύνει τη διαδικασία.

Υπάρχει αρκετά μεγάλο ρυθμιστικό κενό σχετικά με τη μέθοδο τόσο στο καθαρά κανονιστικό πλαίσιο (νόμοι, σύστημα διαχείρισης μοσχευμάτων, αδειοδότηση ιατρικών κέντρων) όσο και στο ηθικό σκέλος. Τα κριτήρια του Μόντρεαλ παρά τη σχετικά αυστηρή προσέγγιση, αποτελούν ακόμη ασφαλές ανάχωμα για την εφαρμογή της μεταμόσχευσης μήτρας. Οι όλο και αυξανόμενες ιατροτεχνολογικές γνώσεις που προκύπτουν, τόσο σε χειρουργική τεχνική όσο και σε υποστηρικτικό περιβάλλον (ορμονική υποκατάσταση, εξωσωματική γονιμοποίηση, ανοσοκαταστολή) δίδουν προοπτικές για εφαρμογή της μεθόδου σε περιβάλλοντα τελείως ξένο με την συμβατική γυναικεία κυοφορία. Η παρεχόμενη δυνατότητα για τεκνοποίηση στους φυλομεταβατικούς τρανς άνδρες, παρά τον προοδευτικό της χαρακτήρα έχει ακόμη πολλά πρακτικά αλλά και βιοηθικά προβλήματα να αντιμετωπίσει που κατά την άποψη του γράφοντος δεν θα υπερκεραστούν ποτέ, μιας η μητρότητα δεν προϋποθέτει μόνο ακέραιο αναπαραγωγικό σύστημα αλλά και επαρκές οικογενειακό περιβάλλον για την ολοκλήρωσή της και μετά τον τοκετό.

Πίνακες

Πίνακας 1 Μέλη μεταμοσχευτικής ομάδας-Μεταμόσχευση μήτρας

Μέλη μεταμοσχευτικής ομάδας- Μεταμόσχευση μήτρας
Ενδοκρινολόγος αναπαραγωγής
Χειρουργός μεταμοσχεύσεων
Μαιευτήρας-Γυναικολόγος χειρουργός
Νεογνολόγος
Αναισθησιολόγος
Λοιμωξιολόγος
Ειδικός ψυχικής υγείας (ψυχίατρος, ψυχολόγος)
Παθολογοανατόμος
Ειδικός σε θέματα βιοηθικής
Κοινωνικός λειτουργός
Νοσηλεύτης ειδικευμένος στη μεταμόσχευση
Ειδικός ιατρός στη μεταμοσχευτική ιατρική
Available at American Society for Reproductive Medicine position statement on uterus transplantation: a committee opinion ²³²

Πίνακας 2 Κύρια αίτια μητριαίας υπογονιμότητας με ένδειξη για μεταμόσχευση μήτρας

Κύρια αίτια μητριαίας υπογονιμότητας που έχουν ένδειξη (απόλυτη ή σχετική) θεραπείας με μεταμόσχευση μήτρας		
Αιτία	Επιπολασμός (%)	Ποσοστό υπογονιμότητας/στειρότητας
Απόλυτη στείριότητα (θεραπεύεται μόνο με υιοθεσία, παρένθετη μητέρα ή μεταμόσχευση)		
Αγενεσία μήτρας ³³	0.0002	100
Λειομύωματα που απαιτούν υστερεκτομή ¹⁹	1	100
Υστερεκτομή μετά τον τοκετό ¹²	0.04-1.25	100
Υστερεκτομή για νεοπλασία του τραχήλου της μήτρας ¹²	0.00004-0.000.000	100
Υποπλασία μήτρας ³³	0,038	100
Σχετική υπογονιμότητα (ασθενείς στους οποίους η μεταμόσχευση μήτρας πρέπει να θεωρείται μόνο ως θεραπεία τελευταίας γραμμής)		
Ενδομήτριες συμφύσεις ²¹²	<1	70
Μονόκερος μήτρα ¹⁹	0,3–0,5	56,3
Διδελφής μήτρα ¹⁹	0,1–0,3	40
Λειομύωματα ¹⁹	21-26	40
Διαχωρισμένη μήτρα ¹⁹	0,8-1,4	38
Δίκκερος μήτρα ¹⁹	0,7-1,3	37,5
Τοξοειδής μήτρα ¹⁹	1.3–6.2	17.3

Προτεινόμενα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού για τη λήπτρια μεταμοσχευμένης μήτρας από την Αμερικανική Εταιρεία Αναπαραγωγικής Ιατρικής (2018)	
Επιλογής	Αποκλεισμού
<ul style="list-style-type: none"> - Πληροί τα κριτήρια για απουσία ή μη λειτουργική μήτρα - Γυναίκα ηλικίας αναπαραγωγής (18-45 ετών) με επαρκή αριθμό εμβρύων καλής πρόγνωσης - Προθυμία και ικανότητα να υποβληθεί σε γενική αναισθησία, εξωσωματική γονιμοποίηση, μεγάλη γυναικολογική χειρουργική επέμβαση, εγκυμοσύνη με πιθανές επιπλοκές υψηλού κινδύνου, καισαρική τομή και ενδεχομένως υστερεκτομή για την αφαίρεση του μοσχεύματος - Προθυμία και ικανότητα να λάβει ανοσοκατασταλτικά φάρμακα - Προθυμία να λάβει τυπικά εμβόλια - Κοινωνική υποστήριξη και δυνατότητα υπογραφής ενημερωμένης συγκατάθεσης - Απουσία καπνιστικής συνήθειας - Έγκριση επιστημονικού συμβουλίου μεταμοσχευτικού κέντρου - Προθυμία και ικανότητα να ακολουθήθουν πρωτόκολλα χημειο-προφύλαξης από λοιμώξεις που σχετίζονται με πρακτική ανοσοκαταστολής συμπαγών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης, αλλά χωρίς περιορισμό, προφύλαξης από κυτταρομεγαλοϊό και πνευμονιοκοκκική πνευμονία 	<ul style="list-style-type: none"> - Ηλικία > 45 ετών ή κακή αναπαραγωγική υγεία - Ιστορικό υπέρτασης, διαβήτη ή σημαντικής συστηματικής ασθένειας, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών ανωμαλιών της καρδιάς, του ήπατος, των νεφρών, του αίματος ή του κεντρικού νευρικού συστήματος - Οποιαδήποτε ιατρική διάγνωση που θέτει το άτομο σε υψηλό κίνδυνο χειρουργικών επιπλοκών με βάση την ανασκόπηση του ιατρικού ιστορικού της ομάδας μεταμόσχευσης - Καπνιστής εντός 3 μηνών από την έναρξη της διαδικασίας - Ιστορικό προηγούμενης κακοήθειας (εξαιρουμένου του πρώιμου σταδίου καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ή άλλων καρκίνων με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής) - Ιστορικό ιού ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV) ή οποιοδήποτε ιστορικό μυκοβακτηριακής λοίμωξης (υπό θεραπεία ή χωρίς θεραπεία) - Παρουσία ενεργού τεκμηριωμένης συστηματικής λοίμωξης ή πρόσφατης συστηματικής μόλυνση τους τελευταίους 3 μήνες - Δραστική εξάρτηση από χημικές ουσίες και/ή αλκοόλ ή κατάχρηση - Ανατομική ανωμαλία που θα έκανε το χειρουργείο μεταμόσχευσης πυέλου απίθανο να είναι επιτυχές - Δείκτης μάζας σώματος > 30 kg/m² - Σχετική ή απόλυτη αντένδειξη για ανοσοκαταστολή

	<ul style="list-style-type: none">- Μη θεραπευμένη ηπατίτιδα C ή ενεργή ιαμμία ηπατίτιδας B ή φορεία
Available at American Society for Reproductive Medicine position statement on uterus transplantation: a committee opinion ²³²	

Πίνακας 4 Ανοσοκατασταλτικά σχήματα που έχουν χρησιμοποιηθεί σε επιμέρους μεταμοσχευτικές ομάδες μεταμόσχευσης μήτρας.

	Πρωτόκολλα ανοσοκαταστολής			Εργαστηριακή παρακολούθηση
	Ένταξης	Διατήρησης	Θεραπεία απόρριψης	
Akar et al. 2013 ²⁰¹	ATG 2.0 mg/dL ημερησίως για 10 μέρες + 1 mg prednisolone	Tac 0.2 mg/kg MMF 2 g/day 20 mg prednisolone για τους πρώτους 12 μήνες. Το MMF μπορεί να διακοπεί ένα χρόνο μετά και να αντικατασταθεί από AZA στην μετεγχειρητική περίοδο Μετά την εμβρυομεταφορά: - prednisolone 10 mg/day - AZA 50 mg/day - Tac 3 mg/day	Προσαρμογή της δόσης της δόσης της prednisolone και της AZA	Γενική αίματος με παρακολούθηση των 3 σειρών Βιοχημικός έλεγχος ουρίας και κάθαρση κρεατινίνης και ηπατικών ενζύμων
Brännström et al. 2014 ⁷	- ATG 2.5 mg/kg (την ημέρα της μεταμόσχευσης και την επομένη) - MMF 1 g προ εγχειρητικά - MP 500 mg αμέσως πριν την αιμάτωση του μητριάου μοσχεύματος	- Tac δύο φορές την ημέρα (από την ημέρα του χειρουργείου και με ελεγχόμενα επίπεδα αίματος στα 10 ng/mL για τους πρώτους 6 μήνες και στα 8,5mg/mL μέχρι την κύηση - MMF δύο φορές τη μέρα (από τη μέρα του χειρουργείου με θεραπευτικά	- Οριακά επεισόδια απόρριψης με θεραπεία 4 εβδομάδων με από του στόματος prednisolone - Ήπια επεισόδια απόρριψης με methylprednisolone ενδοφλεβίως στα 500 mg για 3 μέρες ακολουθούμενα από του στόματος αγωγή με prednisolone αρχίζοντας από τα 10 mg δύο φορές	- Επίπεδα αίματος Tac - Αιματολογικοί δείκτες - Ουρία/κρεατινίνη - Ηπατική βιοχημεία - Γλυκόζη αίματος - C αντιδρώσα πρωτεΐνη

		<p>επίπεδα αίματος 40–60 mg/L*h);</p> <p>αποσειρώμενο τον 7^ο και 9^ο μήνα μετά τη μεταμόσχευση ή αντικατάσταση με</p> <p>AZA (2 mg/kg τη μέρα) σε πολλαπλά επεισόδια απορρίψεων</p> <p>– Prednisolone 5 mg</p> <p>1 δισκίο τη μέρα 0, και εφεξής 2 φορές την ημέρα για τις επόμενες 4 ημέρες</p> <p>Κατά τη διάρκεια της κύησης</p> <p>– Tac σε επίπεδα 6 ng/mL ή AZA (1–2 mg/kg ανάλογα με την πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών)</p> <p>– Prednisolone 5 mg μια φορά την ημέρα</p>	<p>την ημέρα για 4-5 εβδομάδες. Εν συνεχεία, προστίθεται AZA και εάν εν συμβεί απόρριψη, μονοθεραπεία με TAC</p> <p>Εάν υπάρχει νέο επεισόδιο απόρριψης ή δεν έχει υποχωρήσει το προηγούμενο το Tac αυξάνεται 30% και η prednisolone παραμένει στα 5 mg ημερησίως</p> <p>– Σε στεροειδο-άντοχες απορρίψεις χορηγείται</p>	<p>- Λόγος αλβουμίνης/κρεατινίνης</p>
<p>Brännström et al. 2018</p> <p>[Σουηδική μελέτη με τη ρομποτική υποβοήθηση]</p> <p><small>85</small></p>	<p>Προ της επαναιμάτωσης του μοσχεύματος methylprednisolone 500mg & Basiliximab 20 mg τη μέρα 0 και τη μέρα 4</p>	<p>- Tac δύο φορές τη μέρα ξεκινώντας από τη μέρα 0 και σε επίπεδα αίματος:</p> <p>- 10 ng/mL (εβδομάδα 1)</p> <p>- 8 ng/mL (εβδομάδα 2–3)</p> <p>- 5–7 ng/mL, εν συνεχεία για 2 μήνες.</p>	<p>- Σε οριακές απορρίψεις ΔΕΝ χορηγήθηκε θεραπεία</p> <p>- Σε ήπιες (mild) απορρίψεις ή επαναλαμβανόμενες οριακές: prednisolone 10 mg δύο φορές τη μέρα για 2 εβδομάδες με σταδιακή ελάττωση επί απάντησης.</p>	<p>- Επίπεδα αίματος Tac</p> <p>- Αιματολογικοί δείκτες</p> <p>- Ουρία/κρεατινίνη</p> <p>- Ηπατική βιοχημεία</p> <p>- Γλυκόζη αίματος</p> <p>- C αντιδρώσα πρωτεΐνη</p>

		<p>Εν συνεχεία, μετά τους 2 μήνες μια φορά την ημέρα</p> <p>AZA σε δόση 2 mg/kg</p> <p>- Prednisolone στα 80 mg από την 1^η μέχρι την 6^η μέρα</p>	<p>- Σε μεσαίες(moderate) απορρίψεις: ενδοφλέβια hydrocortisone σε σχήμα 3 ημερών(500--> 250--> 250 mg)</p> <p>- Σε σοβαρές και στεροειδο- άντοχες απορρίψεις: ATG 6 mg/kg</p> <p>– Σε καθ' έξιν απορρίψεις: προστίθενται στο παραπάνω σχήμα prednisolone 5 mg</p>	<p>- Λόγος αλβουμίνης/ κρεατινίνης</p>
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------

Πίνακας 5 Στρατηγικές μείωσης κινδύνου λοιμώξεων μετά από μεταμόσχευση μήτρας

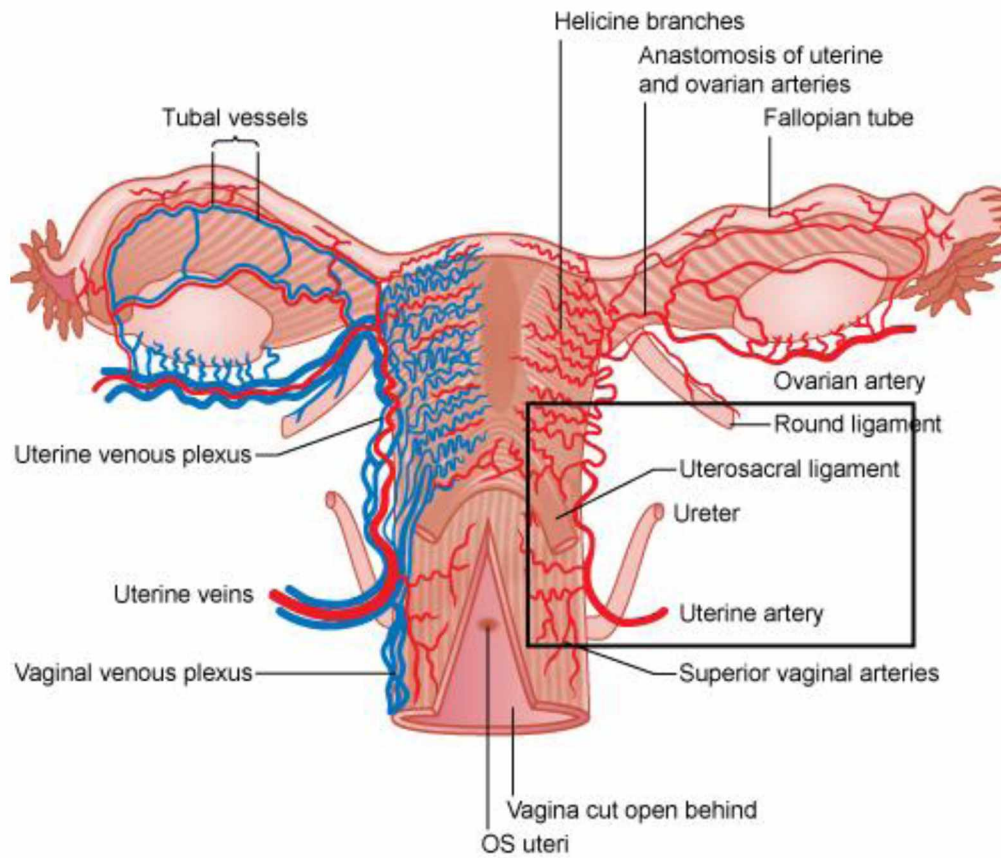
Στρατηγικές μείωσης κινδύνου λοιμώξεων μετά από μεταμόσχευση μήτρας			
Στρατηγικές	Έγκαιρη εφαρμογή (προ-μεταμοσχευτικά έως και τον 1 ^ο μήνα μετεγχειρητικά)	Πρώιμα (από τον 1 ^ο έως τον 6 ^ο μήνα)	Όψιμα (μετά τον 6 ^ο μήνα)
Γενικά μέτρα			
Αποφυγή πρόωρης εμβρυομεταφοράς (πριν τους 12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση)	(-)	✓	✓
Αποφυγή ορο-θετικών για CMV πτωματικών δοτών	✓	(-)	(-)
Ουρολογική εξέταση πριν την μεταμόσχευση	✓	(-)	(-)
Καλλιέργεια για μύκητες του υγρού διατήρησης των μοσχευμάτων	✓	(-)	(-)
Απομάκρυνση των καθετήρων το συντομότερο δυνατόν	✓	✓	✓
Χημειοπροφύλαξη			
Εφαρμογή κολπικής αλοιφής μικοναζόλης στον πτωματικό δότη	✓	(-)	(-)
Χημειοπροφύλαξη για <i>Pneumocystis Jirovecii</i> (χορήγηση για 6 μήνες TMP-SMX)	✓	✓	(-)
Χημειοπροφύλαξη για HSV-2 με ακυκλοβίρη 800mg ημερησίως για 30 μέρες (ορο-αρνητικοί δότης/λήπτης)	✓	(-)	(-)
Χημειοπροφύλαξη για CMV με valganciclovir 900 mg καθημερινά για 100 μέρες (ορο-θετικός λήπτης)	✓	✓	(-)
Χημειοπροφύλαξη για CMV με valganciclovir 900 mg καθημερινά για 200 μέρες (ορο-θετικός δότης & ορο-αρνητικός λήπτης)	✓	✓	✓
IV πιπερακιλλίνη-ταζομπακτάμη 4 g τέσσερις φορές καθημερινά (3-5 ημέρες), αντιβακτηριακή προφύλαξη από τη στιγμή της μεταμόσχευσης	✓	(-)	(-)
pos Fluconazole 200 mg 1-2 φορές την ημέρα (5-10 ημέρες), αντιμυκητιασική προφύλαξη από το χρόνο μεταμόσχευσης	✓	(-)	(-)
Ανοσοκαταστολή			

Αποφυγή χορήγησης tacrolimus σε συγκεντρώσεις αίματος > 15 ng/mL	✓	✓	✓
Αποφυγή χορήγησης tacrolimus σε συγκεντρώσεις αίματος > 10 ng/mL	(-)	✓	✓
Αποφυγή χορήγησης πολυκλωνικών αντισωμάτων, εκτός εάν είναι απαραίτητο για ανοσολογικούς λόγους όπως σε ανοσοποιημένους λήπτες)	✓	(-)	(-)
Αποφυγή bolus χορήγησης κορτικοστεροειδών σε περιπτώσεις οριακής (borderline) απόρριψης	✓	✓	✓
Μείωση της δόσης του MMF/αζαθειοπρίνη σε περίπτωση λευκοπενίας ή σοβαρής μορφής λεμφοπενίας	✓	✓	✓

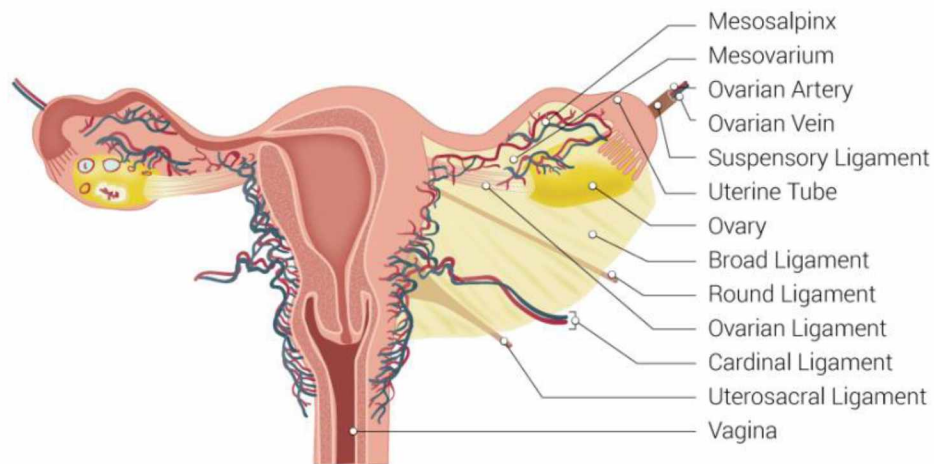
Πίνακας 6 Δήλωση θέσης της Αμερικανικής Εταιρείας για την Αναπαραγωγική Ιατρική σχετικά με τη μεταμόσχευση μήτρας: γνώμη της επιτροπής

Τύπος δότη	Πλεονεκτήματα	Μειονεκτήματα
Ζωντανός	<ul style="list-style-type: none"> - Δυνατότητα λήψης λεπτομερούς ιατρικού και χειρουργικού ιστορικού - Δότης και λήπτης σε κοντινή γεωγραφική θέση - Ευκολία στο προεγχειρητικό σχεδιασμό και στην αξιολόγηση 	<ul style="list-style-type: none"> - Εγχειρητικοί κίνδυνοι που σχετίζονται με την πυελική χειρουργική επέμβαση - Αδικοιολόγητη πίεση για δωρεά - Πιθανή «ενοχή δότη» εάν δεν είναι επιτυχής - Πιθανοί κίνδυνοι με παλαιότερα μωσχεύματα μήτρας/αγγείων - Η χρήση ωοθηκικών αγγείων μπορεί να απαιτεί ωοθηκεκτομή
Πτωματικός	<ul style="list-style-type: none"> - Κανένα ρίσκο για το δότη - Μωσχεύματα από κατά κανόνα νεότερους δότες - Δυνατότητα για παρασκευή καλύτερων αγγειακών μίσχων, συμπεριλαμβανομένων και των ωοθηκικών αγγείων 	<ul style="list-style-type: none"> - Περιορισμένη προεγχειρητική αξιολόγηση - Έλλειψη κατάλληλων οργάνων και άβολος προγραμματισμός/γεωγραφία - Πιθανές δυσκολίες στη λήψη συγκατάθεσης από τους συγγενείς
<p>Available at American Society for Reproductive Medicine position statement on uterus transplanted: a committee opinion²³²</p>		

Εικόνες



Εικόνα 1 Αρτηριακή άρδευση και φλεβική απορροή μήτρας και παραμητρίων²³³



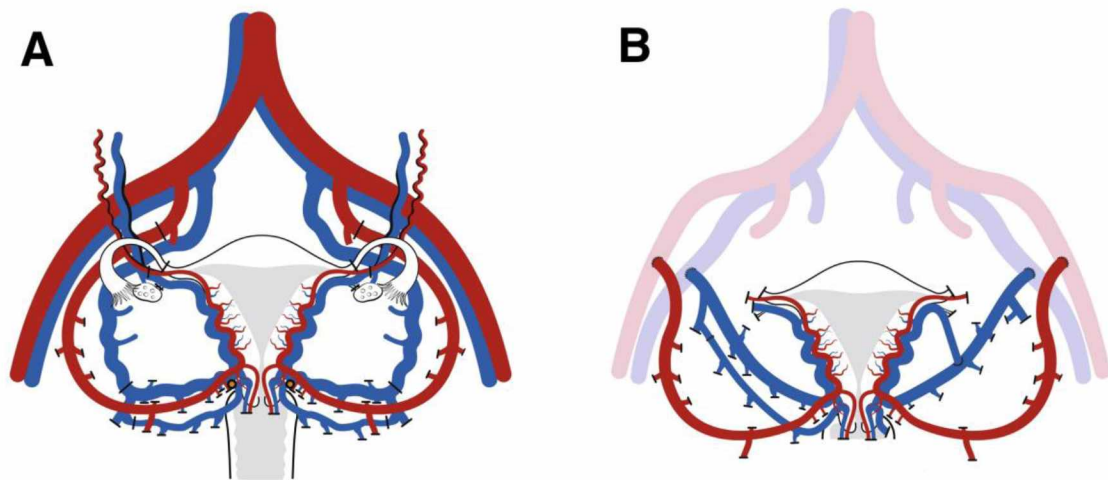
Εικόνα 2 Σύνδεσμοι της μήτρας και παραμητρίων οργάνων: Μεσαλίγγιο (*Mesosalpinx*), Μεσσωοθήκιο (*Mesovarium*), Ωοθηκική αρτηρία (*Ovarian Artery*), Ωοθηκική φλέβα (*Ovarian Vein*), Πλάγιος σύνδεσμος (*Suspensory Ligament*), Σάλπιγγα (*Uterine Tube*), Ωοθήκη (*Ovary*), Πλατύς σύνδεσμος (*Broad Ligament*), Στρογγύλος σύνδεσμος (*Round Ligament*), Ωοθηκικός σύνδεσμος (*Ovarian Ligament*), Καδριναλιος σύνδεσμος (*Cardinal Ligament*), Ιερομητρικός σύνδεσμος (*Uterosacral Ligament*), Κόλπος (*Vagina*). *Illustration by Beckie Palmer (1)*



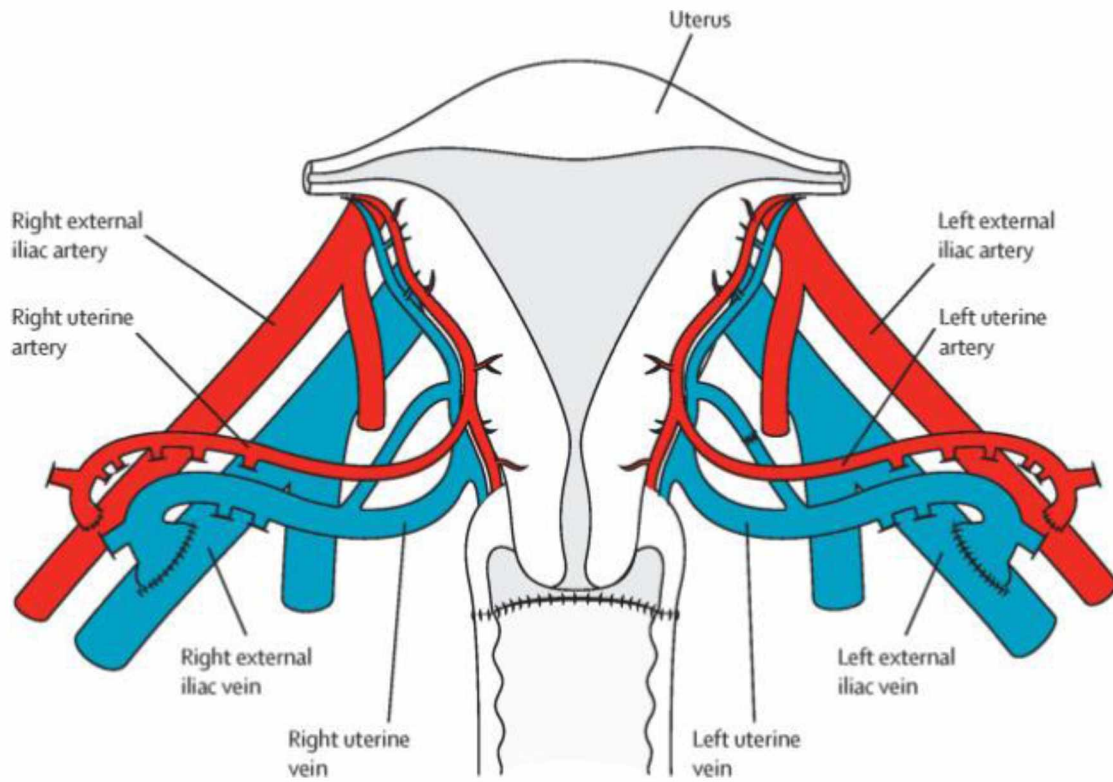
Εικόνα 3 Σχεδιάγραμμα αδρής διαδικασίας από τη μεταμόσχευση μέχρι την αφαίρεση του μητριάου μοσχεύματος. L Johannesson, A Wall et al. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 126, 11, 10 2019⁵⁷



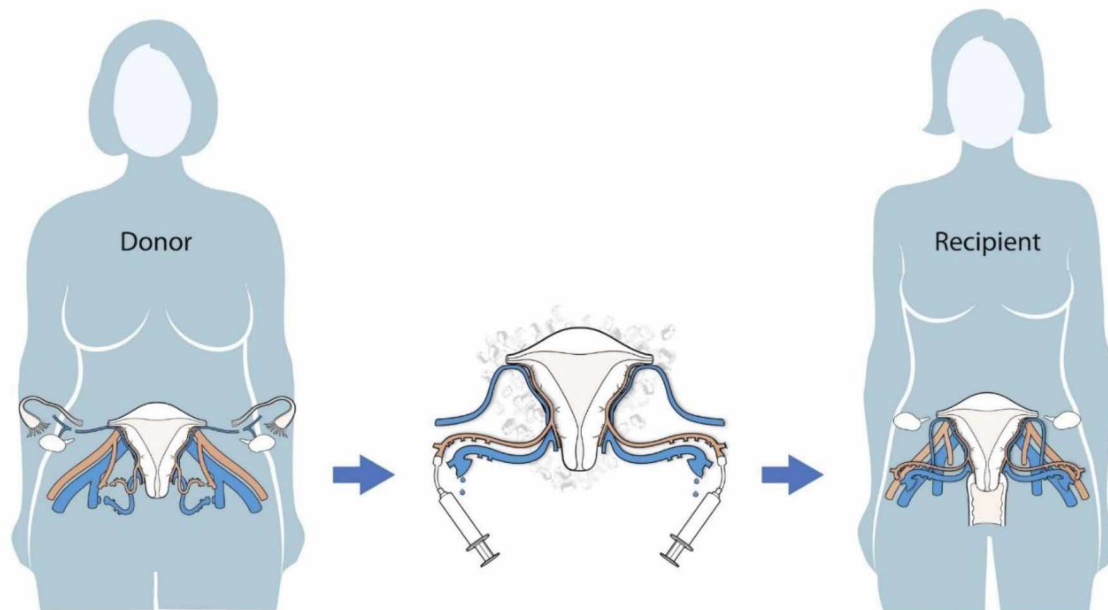
Εικόνα 4 Μέλη του διοικητικού συμβουλίου της Διεθνούς Εταιρίας για τη μεταμόσχευση μήτρας (2019-2021)



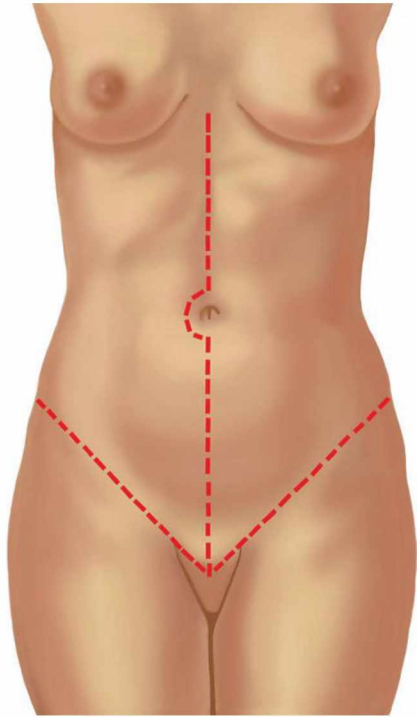
Εικόνα 5 Σκίτσο επισκόπησης των διατομών, των συνδέσεων και των γραμμών αναστόμωσης κατά τη μεταμόσχευση μήτρας από ζώντα δότρια. (Α) Απεικόνιση των αρτηριών (κόκκινες) και φλεβών (μπλε) που συνδέονται με τη μήτρα. Οι γραμμές διατομής υποδεικνύονται με μαύρες γραμμές. (Β) Η μήτρα στη θέση της στη πύελο της λήπτριας με αμφοτερόπλευρες αναστομώσεις στα έξω λαγόνια αγγεία της λήπτρια. *Fertility and Sterility* 2014 1011228-1236DOI: (10.1016/j.fertnstert.2014.02.024)⁴⁸



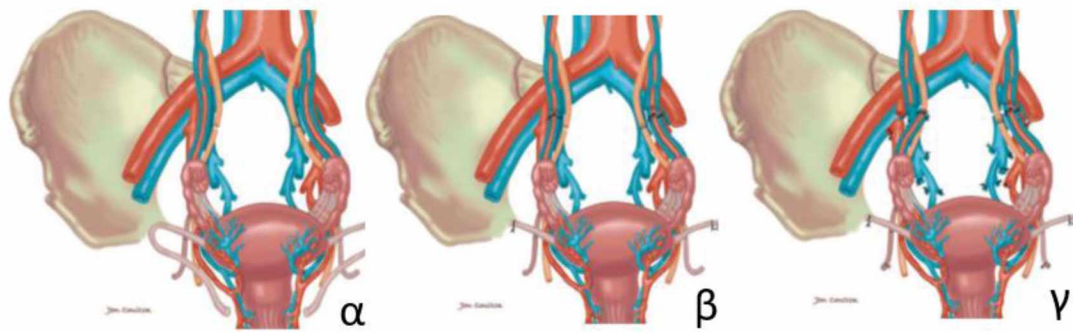
Εικόνα 6 Σχηματική αναπαράσταση αγγειακών αναστομώνσεων της μεταμοσχευμένης μήτρας από ζώντα δότρια. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, Volume: 98, Issue: 9, Pages: 1205-1206, First published: 25 August 2019, DOI: (10.1111/aogs.13674)⁵⁰



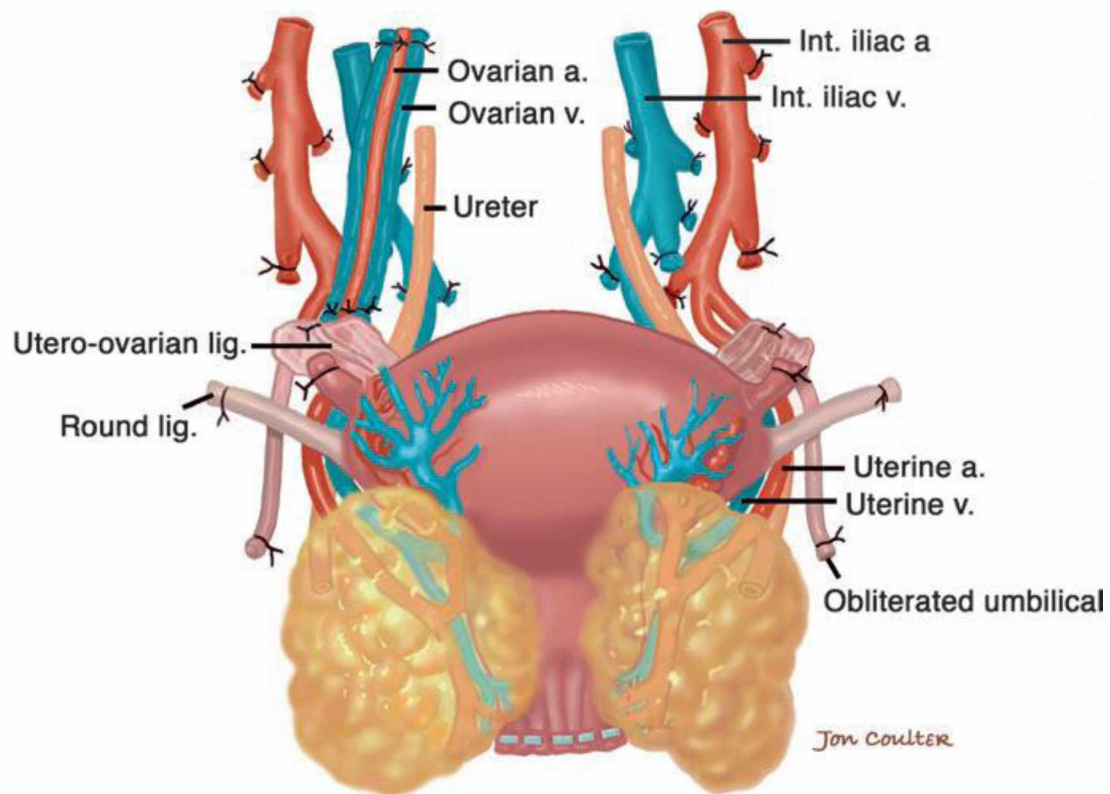
Εικόνα 7 Σχηματική αναπαράσταση μεταμοσχευτικής διαδικασίας από ζώντα δότη. Οι βασικές ανατομές στο ζώντα δότη (δεξιά) απαιτούν την παρασκευή των αγγειακών μίσχων, περιλαμβάνοντας τμήμα της έξω λαγονίου αρτηρίας και φλέβας. Το μητριαίο μόσχευμα (στη μέση) ξεπλένεται και ψύχεται σε ξεχωριστό χειρουργικό τραπέζι ("back table"). Η ανατομή στη λήπτρια (αριστερά) περιλαμβάνει τις αμφοτερόπλευρες αγγειακές αναστομώσεις στις έξω λαγονίους (αρτηρίες και φλέβες). Available at (3)



Εικόνα 8 Σχηματική απεικόνιση της τομής για βέλτιστη ενδοκοιλιακή πρόσβαση σε πτωματικό δότη (Tzakis et al)(4)



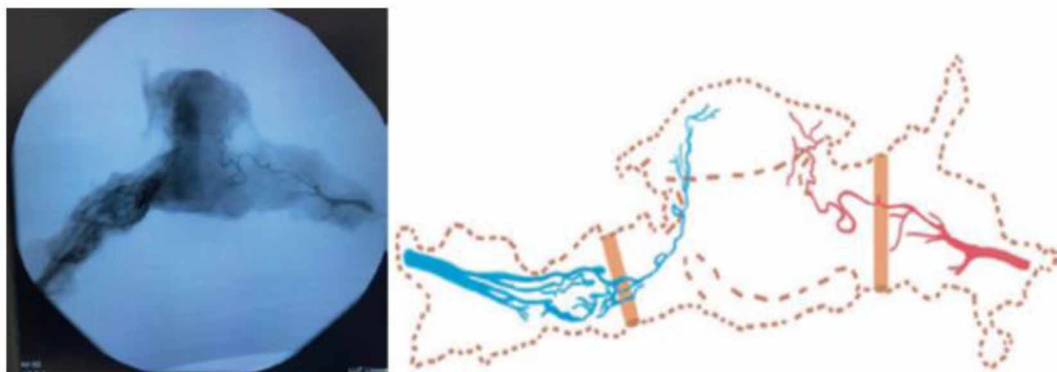
Εικόνα 9 Σχηματική απεικόνιση απομάκρυνσης μοσχεύματος από πτωματικό δότη: (α) Απολίνωση και απομάκρυνση των ουρητήρων, (β) Διατομή των στρογγύλλων συνδέσμων και ωθητικών αγγείων, (γ) παρασκευή αγγειακών μίσχων (Tzakis et al) (4)



Εικόνα 10 Σχηματική απεικόνιση τελικού μοσχεύματος από πτωματικό δότη, περιλαμβάνει: ουρητήρες, απολινωμένους στρογγύλους συνδέσμους και αποφραγμένη ομφαλική αρτηρία, τμήμα των έσω λαγόνιων αγγείων (αρτηρία & φλέβα). Σημειούται ότι οι ωθήκες έχουν απομακρυνθεί. Η περιοχή που απεικονίζεται «νεφελώδης» περιλαμβάνει τον en block παραμητρικό ιστό που περιλαμβάνει τα μικρά μητροοθηκικά αγγεία (δεν έχουν παρασκευαστεί για να μην καταστραφούν). (Tzakis et al)(4)



Εικόνα 11 Φωτογραφία απομακρυσμένου μοσχεύματος πτωματικής προέλευσης πριν την επεξεργασία του στο "back table"(Rebecca Flyckt et. al., 2017)(5)



Εικόνα 12 Αγγειογραφία μοσχεύματος και σχετικό σκαρίφημα: καταγράφονται/σκιαγραφούνται ανέπαφα τα παραμήτρια αγγεία (Rebecca Flyckt et. al., 2017)(5)

Βιβλιογραφία

1. Jones B, Saso S, Bracewell-Milnes T, et al. Human uterine transplantation: a review of outcomes from the first 45 cases. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2019;126(11):1310-1319. doi:10.1111/1471-0528.15863
2. Burbank F. Hemodynamic Changes in the Uterus and its Blood Vessels in Pregnancy* †. www.glowm.com. Accessed August 17, 2021.
3. Selçuk İ, Ersak B, Tatar İ, Güngör T, Huri E. Basic clinical retroperitoneal anatomy for pelvic surgeons. *Turkish J Obstet Gynecol*. 2018;15(4):259. doi:10.4274/TJOD.88614
4. Dubuisson J-B, Dubuisson J, Puigventos J. The Vesicovaginal Space. *Laparosc Anat Pelvic Floor*. 2020:85-99. doi:10.1007/978-3-030-35498-5_12
5. Ocelli B, Narducci F, Hautefeuille J, et al. Anatomic study of arcus tendineus fasciae pelvis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2001;97(2):213-219. doi:10.1016/S0301-2115(00)00527-3
6. Siccardi MA, Bordoni B. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Perineal Body. *StatPearls*. July 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537345/>. Accessed September 16, 2021.
7. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, et al. First clinical uterus transplantation trial: A six-month report. *Fertil Steril*. 2014;101(5):1228-1236. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.024
8. Arora KS, Blake V. Uterus transplantation: Ethical and regulatory challenges. *J Med Ethics*. 2014;40(6):396-400. doi:10.1136/medethics-2013-101400
9. Hellström M, El-Akouri RR, Sihlbom C, et al. Towards the development of a bioengineered uterus: Comparison of different protocols for rat uterus decellularization. *Acta Biomater*. 2014;10(12):5034-5042. doi:10.1016/j.actbio.2014.08.018
10. Brett KM, Higgins JA. Hysterectomy Prevalence by Hispanic Ethnicity: Evidence From a National Survey. *Am J Public Health*. 2003;93(2):307. doi:10.2105/AJPH.93.2.307
11. Athanasiou A, Bowden S, Paraskevaïdi M, et al. HPV vaccination and cancer prevention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020;65:109-124. doi:10.1016/J.BPOBGYN.2020.02.009
12. QUINN M, BENEDET J, ODICINO F, et al. Carcinoma of the Cervix Uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;95(SUPPL. 1):S43-S103. doi:10.1016/S0020-7292(06)60030-1
13. Dargent D, Martin X, Sacchetoni A, Mathevet P. Laparoscopic Vaginal Radical Trachelectomy A Treatment to Preserve the Fertility of Cervical Carcinoma Patients. 2000. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(20000415)88:8
14. Ungár L, Pálfalvi L, Hogg R, et al. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2005;112(3):366-369. doi:10.1111/J.1471-0528.2004.00421.X
15. CREASMAN W, ODICINO F, MAISONNEUVE P, et al. Carcinoma of the Corpus Uteri. *Int J Gynecol Obstet*. 2006;95(SUPPL. 1):S105-S143. doi:10.1016/S0020-7292(06)60031-3
16. Kwee A, Bots ML, Visser GHA, Bruinse HW. Emergency peripartum hysterectomy: A prospective study in The Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*.

- 2006;124(2):187-192. doi:10.1016/J.EJOGRB.2005.06.012
17. Glaze S, Ekwawanga P, Roberts G, et al. Peripartum hysterectomy: 1999 to 2006. *Obstet Gynecol.* 2008;111(3):732-738. doi:10.1097/AOG.0B013E31816569F2
 18. LM M, D S, RL B, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol.* 1997;90(6):967-973. doi:10.1016/S0029-7844(97)00534-6
 19. Grimbizis GF, Camus M, Tarlatzis BC, Bontis JN, Devroey P. Clinical implications of uterine malformations and hysteroscopic treatment results. *Hum Reprod Update.* 2001;7(2):161-174. doi:10.1093/HUMUPD/7.2.161
 20. M F, I P, JC K. Müllerian agenesis: etiology, diagnosis, and management. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55(10):644-649. doi:10.1097/00006254-200010000-00023
 21. Bath LE, Critchley HOD, Chambers SE, Anderson RA, Kelnar CJH, Wallace WHB. Ovarian and uterine characteristics after total body irradiation in childhood and adolescence: response to sex steroid replacement. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1999;106(12):1265-1272. doi:10.1111/J.1471-0528.1999.TB08180.X
 22. Critchley HOD, Wallace WHB. Impact of Cancer Treatment on Uterine Function. *JNCI Monogr.* 2005;2005(34):64-68. doi:10.1093/JNCIMONOGRAPHS/LGI022
 23. Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, Kelsey TW. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;62(3):738-744. doi:10.1016/J.IJROBP.2004.11.038
 24. Donnez J, Dolmans M-M, Pellicer A, et al. Restoration of ovarian activity and pregnancy after transplantation of cryopreserved ovarian tissue: a review of 60 cases of reimplantation. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1503-1513. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2013.03.030
 25. Hart R, Khalaf Y, Yeong C-T, Seed P, Taylor A, Braude P. A prospective controlled study of the effect of intramural uterine fibroids on the outcome of assisted conception. *Hum Reprod.* 2001;16(11):2411-2417. doi:10.1093/HUMREP/16.11.2411
 26. Galliano D, Bellver J, Díaz-García C, Simón C, Pellicer A. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation? *Hum Reprod Update.* 2015;21(1):13-38. doi:10.1093/HUMUPD/DMU047
 27. Sunkara SK, Khairy M, El-Toukhy T, Khalaf Y, Coomarasamy A. The effect of intramural fibroids without uterine cavity involvement on the outcome of IVF treatment: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2010;25(2):418-429. doi:10.1093/humrep/dep396
 28. Al-Inany H. Intrauterine adhesions: An update. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(11):986-993. doi:10.1080/OBS.80.11.986.993
 29. Schenker JG, Margalioth EJ. Intrauterine adhesions: an updated appraisal. *Fertil Steril.* 1982;37(5):593-610. doi:10.1016/S0015-0282(16)46268-0
 30. Shokeir TA, Fawzy M, Tatongy M. The nature of intrauterine adhesions following reproductive hysteroscopic surgery as determined by early and late follow-up hysteroscopy: clinical implications. *Arch Gynecol Obstet 2007 2775.* 2007;277(5):423-427. doi:10.1007/S00404-007-0475-5
 31. Fernandez H, Al-Najjar F, Chauveaud-Lambling A, Frydman R, Gervaise A. Fertility

- after treatment of Asherman's syndrome stage 3 and 4. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(5):398-402. doi:10.1016/J.JMIG.2006.04.013
32. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive Performance of Women with Uterine Anomalies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1982;61(2):157-162. doi:10.3109/00016348209156548
 33. Saravelos SH, Cocksedge KA, Li TC. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: A critical appraisal. *Hum Reprod Update*. 2008;14(5):415-429. doi:10.1093/HUMUPD/DMN018
 34. Homer HA, Li T-C, Cooke ID. The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. *Fertil Steril*. 2000;73(1):1-14. doi:10.1016/S0015-0282(99)00480-X
 35. Z P, G M, M G, P H, J U. Reproductive performance after transabdominal metroplasty: a review of 157 consecutive cases. *J Reprod Med*. 2006;51(7):544-552. <https://europepmc.org/article/med/16913545>. Accessed September 16, 2021.
 36. Kirk EP, Chuong CJ, Coulam CB, Williams TJ. Pregnancy after metroplasty for uterine anomalies. *Fertil Steril*. 1993;59(6):1164-1168. doi:10.1016/S0015-0282(16)55970-6
 37. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertil Steril*. 2008;89(1):1-16. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2007.09.069
 38. Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril*. 2013;100(3):818-824. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2013.05.004
 39. Ruiz-Alonso M, Galindo N, Pellicer A, Simón C. What a difference two days make: "personalized" embryo transfer (pET) paradigm: A case report and pilot study. *Hum Reprod*. 2014;29(6):1244-1247. doi:10.1093/HUMREP/DEU070
 40. Ungar L, Palfalvi L, Hogg R, et al. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2005;112(3):366-369. doi:10.1111/j.1471-0528.2004.00421.x
 41. Smith JR, Boyle DCM, Corless DJ, et al. Abdominal radical trachelectomy: a new surgical technique for the conservative management of cervical carcinoma. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1997;104(10):1196-1200. doi:10.1111/j.1471-0528.1997.tb10946.x
 42. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynecol Obstet*. 2002;76(3):245-251. doi:10.1016/S0020-7292(01)00597-5
 43. Saso S, Petts G, David AL, et al. Achieving an early pregnancy following allogeneic uterine transplantation in a rabbit model. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;185:164-169. doi:10.1016/j.ejogrb.2014.12.017
 44. El-Akouri RR, Kurlberg G, Brännström M. Successful uterine transplantation in the mouse: Pregnancy and post-natal development of offspring. *Hum Reprod*. 2003;18(10):2018-2023. doi:10.1093/humrep/deg396
 45. Mihara M, Kisu I, Hara H, et al. Uterine autotransplantation in cynomolgus macaques: the first case of pregnancy and delivery. *Hum Reprod*. 2012;27(8):2332-2340. doi:10.1093/humrep/des169

46. Ramirez ER, Ramirez Nessetti DK, Nessetti MBR, et al. Pregnancy and Outcome of Uterine Allotransplantation and Assisted Reproduction in Sheep. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(2):238-245. doi:10.1016/j.jmig.2010.11.006
47. Erman Akar M, Ozkan O, Aydinuraz B, et al. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril.* 2013;100(5):1358-1363. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.06.027
48. Brännström M, Johannesson L, Dahm-Kähler P, et al. First clinical uterus transplantation trial: A six-month report. *Fertil Steril.* 2014;101(5):1228-1236. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.02.024
49. World's first baby born via transplanted womb named "Vincent" | CTV News. <https://www.ctvnews.ca/health/world-s-first-baby-born-via-transplanted-womb-named-vincent-1.2039202>. Accessed April 25, 2021.
50. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet.* 2015;385(9968):607-616. doi:10.1016/S0140-6736(14)61728-1
51. Testa G, McKenna GJ, Gunby RT, et al. First live birth after uterus transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2018;18(5):1270-1274. doi:10.1111/ajt.14737
52. Chmel R, Novackova M, Janousek L, et al. Reevaluation and lessons learned from the first 9 cases of a Czech uterus transplantation trial: Four deceased donor and 5 living donor uterus transplantations. *Am J Transplant.* 2019;19(3):855-864. doi:10.1111/AJT.15096
53. Ejzenberg D, Andraus W, Baratelli Carelli Mendes LR, et al. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility. *Lancet.* 2018;392(10165):2697-2704. doi:10.1016/S0140-6736(18)31766-5
54. Brucker SY, Brännström M, Taran F-A, et al. Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval. *Arch Gynecol Obstet* 2017 2973. 2017;297(3):675-684. doi:10.1007/S00404-017-4626-Z
55. Puntambekar S, Telang M, Kulkarni P, et al. Laparoscopic-Assisted Uterus Retrieval From Live Organ Donors for Uterine Transplant: Our Experience of Two Patients. *J Minim Invasive Gynecol.* 2018;25(4):622-631. doi:10.1016/J.JMIG.2018.01.009
56. Puntambekar S, Puntambekar S, Telang M, et al. Novel Anastomotic Technique for Uterine Transplant Using Utero-ovarian Veins for Venous Drainage and Internal Iliac Arteries for Perfusion in Two Laparoscopically Harvested Uteri. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(4):628-635. doi:10.1016/J.JMIG.2018.11.021
57. Brännström M, Dahm-Kähler P. Fixation of the Uterine Graft After Uterus Transplantation. *Uterus Transplant.* January 2020:147-149. doi:10.1007/978-3-319-94162-2_20
58. Testa G, Koon EC, Johannesson L, et al. Living Donor Uterus Transplantation: A Single Center's Observations and Lessons Learned From Early Setbacks to Technical Success. *Am J Transplant.* 2017;17(11):2901-2910. doi:10.1111/AJT.14326
59. Khalil MAM, Tan J, Khamis S, Khalil MA, Azmat R, Ullah AR. Cigarette Smoking and Its Hazards in Kidney Transplantation. *Adv Med.* 2017;2017:1-11. doi:10.1155/2017/6213814

60. Mook-Kanamori DO, Steegers EAP, Eilers PH, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW V. Risk Factors and Outcomes Associated With First-Trimester Fetal Growth Restriction. *JAMA*. 2010;303(6):527-534. doi:10.1001/JAMA.2010.78
61. Puntambekar S, Manchanda R. Surgical pelvic anatomy in gynecologic oncology. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;143:86-92. doi:10.1002/IJGO.12616
62. Mishra V V., Mistry KM, Nanda SS, Choudhary S, Aggarwal R, Gandhi K. Pregnancy Outcome in Patients with Solitary Kidney. *J Obstet Gynaecol India*. 2017;67(3):168. doi:10.1007/S13224-016-0942-7
63. Lloyd J, Crouch NS, Minto CL, Liao L-M, Creighton SM. Female genital appearance: 'normality' unfolds. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2005;112(5):643-646. doi:10.1111/J.1471-0528.2004.00517.X
64. Lee M-H. Non-surgical Treatment of Vaginal Agenesis Using a Simplified Version of Ingram's Method. *Yonsei Med J*. 2006;47(6):892. doi:10.3349/YMJ.2006.47.6.892
65. Miller PB, Forstein DA. Creation of a Neovagina by the Vecchietti Procedure in a Patient with Corrected High Imperforate Anus. *JSL S J Soc Laparoendosc Surg*. 2009;13(2):221. /pmc/articles/PMC3015920/. Accessed September 16, 2021.
66. Wang Y, Duan H, Zhang X, Wang S. Neovagina Creation: A Novel Improved Laparoscopic Vecchietti Procedure in Patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(1):82-92. doi:10.1016/J.JMIG.2020.04.006
67. Brucker SY, Gegusch M, Zubke W, Rall K, Gauwerky JF, Wallwiener D. Neovagina creation in vaginal agenesis: development of a new laparoscopic Vecchietti-based procedure and optimized instruments in a prospective comparative interventional study in 101 patients. *Fertil Steril*. 2008;90(5):1940-1952. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2007.08.070
68. Pastor Z, Froněk J, Nováčková M, Chmel R. Sexual Life of Women With Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome After Laparoscopic Vecchietti Vaginoplasty. *Sex Med*. 2017;5(2):e106. doi:10.1016/J.ESXM.2016.12.003
69. Díaz-García C, Johannesson L, Enskog A, Tzakis A, Olausson M, Brännström M. Uterine transplantation research: laboratory protocols for clinical application. *Mol Hum Reprod*. 2012;18(2):68-78. doi:10.1093/MOLEHR/GAR055
70. Brännström M. Uterus transplantation: Transition from experimental to clinical procedure. *Minerva Ginecol*. 2019;71(6):460-466. doi:10.23736/S0026-4784.19.04482-4
71. Flyckt R, Farrell R, Falcone T, et al. Meeting report: Second world congress of the international society of uterus transplantation, Cleveland. *Transplantation*. 2020:1312-1315. doi:10.1097/TP.0000000000003142
72. Jones B, Saso S, Yazbek J, Smith J. Uterine transplantation: past, present and future. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(9):1434-1438. doi:10.1111/1471-0528.13963
73. International Society of Uterine Transplantation Meeting | Womb Transplant UK. <https://wombtransplantuk.org/international-society-of-uterine-transplantation-meeting>. Accessed September 15, 2021.

74. History, Mission and Vision. <https://tts.org/isutx-about/isutx-about-history-vision-mission>. Accessed September 15, 2021.
75. Membership. <https://tts.org/isutx-membership>. Accessed September 15, 2021.
76. Flyckt R, Farrell R, Falcone T, et al. Meeting report: Second world congress of the international society of uterus transplantation, Cleveland. *Transplantation*. 2020;1312-1315. doi:10.1097/TP.0000000000003142
77. ISUTx 3rd International Congress. https://tts.org/index.php?option=com_content&view=article&id=1060&Itemid=851. Accessed September 15, 2021.
78. Fageeh W, Raffa H, Jabbar H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynecol Obstet*. 2002;76(3):245-251. doi:10.1016/S0020-7292(01)00597-5
79. Johannesson L, Enskog A, Mölne J, et al. Preclinical report on allogeneic uterus transplantation in non-human primates. *Hum Reprod*. 2013;28(1):189-198. doi:10.1093/HUMREP/DES381
80. Brännström M, Dahm-Kähler P. Surgical Technique of Live Donor in Uterus Transplantation. *Uterus Transplant*. January 2020:111-117. doi:10.1007/978-3-319-94162-2_15
81. (309) Mats Brannstrom - Human Uterus Transplantation at the 17th COGI Congress - YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=kxhl2TPIUjk>. Accessed September 20, 2021.
82. (309) OBGYN Conference - Day-2, Prof. Mats Brannstrom - Uterine transplant - YouTube. <https://www.youtube.com/watch?v=JRKAvcK6bxg>. Accessed September 20, 2021.
83. Wei L, Xue T, Tao K-S, et al. Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months. *Fertil Steril*. 2017;108(2):346-356.e1. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2017.05.039
84. Brännström M, Dahm-Kähler P, Kvarnström N, et al. Live birth after robotic-assisted live donor uterus transplantation. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(9):1222-1229. doi:10.1111/aogs.13853
85. Brännström M, Dahm-Kähler P, Kvarnström N. Robotic-assisted surgery in live-donor uterus transplantation. *Fertil Steril*. 2018;109(2):256-257. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2017.12.007
86. Tzakis A, Olausson M, Falcone T. Surgical Technique of Deceased Donor in Uterus Transplantation. *Uterus Transplant*. January 2020:119-127. doi:10.1007/978-3-319-94162-2_16
87. Flyckt RL, Farrell RM, Perni UC, Tzakis AG, Falcone T. Deceased Donor Uterine Transplantation: Innovation and Adaptation. *Obstet Gynecol*. 2016;128(4):837-842. doi:10.1097/AOG.0000000000001617
88. Flyckt R, Davis A, Farrell R, Zimberg S, Tzakis A, Falcone T. Uterine Transplantation: Surgical Innovation in the Treatment of Uterine Factor Infertility. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2018;40(1):86-93. doi:10.1016/J.JOGC.2017.06.018
89. Flyckt RL, Farrell RM, Perni UC, Tzakis AG, Falcone T. Deceased Donor Uterine

- Transplantation: Innovation and Adaptation. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):837-842. doi:10.1097/AOG.0000000000001617
90. Flyckt R, Kotlyar A, Arian S, Eghtesad B, Falcone T, Tzakis A. Deceased donor uterine transplantation. *Fertil Steril.* 2017;107(3):e13. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2016.12.009
 91. Kvarnström N, Brännström M. Back-Table Preparation and Flushing of the Uterus. *Uterus Transplant.* January 2020:135-138. doi:10.1007/978-3-319-94162-2_18
 92. Richards EG, Flyckt R, Tzakis A, Quintini C, Hashimoto K, Falcone T. Uterus transplantation: from back table to embryo transfer. *Fertil Steril.* 2018;110(4):e425. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2018.07.1124
 93. Brännström M, Kvarnström N, Groth K, et al. Evolution of surgical steps in robotics-assisted donor surgery for uterus transplantation: results of the eight cases in the Swedish trial. *Fertil Steril.* 2020;114(5):1097-1107. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2020.05.027
 94. Brucker SY, Strowitzki T, Taran F-A, et al. Living-Donor Uterus Transplantation: Pre-, Intra-, and Postoperative Parameters Relevant to Surgical Success, Pregnancy, and Obstetrics with Live Births. *J Clin Med.* 2020;9(8):2485. doi:10.3390/JCM9082485
 95. Johannesson L, Diaz-Garcia C, Leonhardt H, et al. Vascular pedicle lengths after hysterectomy: Toward future human uterus transplantation. *Obstet Gynecol.* 2012;119(6):1219-1225. doi:10.1097/AOG.0B013E318255006F
 96. Kristek J, Johannesson L, Novotny R, Kachlik D, Fronek J. Human uterine vasculature with respect to uterus transplantation: A comprehensive review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2020;46(11):2199-2220. doi:10.1111/JOG.14428
 97. Parson SH. Clinically Oriented Anatomy, 6th edn. *J Anat.* 2009;215(4):474. doi:10.1111/J.1469-7580.2009.01136.X
 98. Krogh Herlin M, Petersen MB, Brännström M. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: a comprehensive update. doi:10.1186/s13023-020-01491-9
 99. Wright JD, Herzog TJ, Tsui J, et al. Nationwide Trends in the Performance of Inpatient Hysterectomy in the United States. *Obstet Gynecol.* 2013;122(2 0 1):233. doi:10.1097/AOG.0B013E318299A6CF
 100. Topsoe MF, Ibfelt EH, Settnes A. The Danish Hysterectomy and Hysteroscopy Database. *Clin Epidemiol.* 2016;8:515. doi:10.2147/CLEP.S99465
 101. Brännström M, Johannesson L, Bokström H, et al. Livebirth after uterus transplantation. *Lancet.* 2015;385(9968):607-616. doi:10.1016/S0140-6736(14)61728-1
 102. Brännström M, Enskog A, Kvarnström N, Ayoubi JM, Dahm-Kähler P. Global results of human uterus transplantation and strategies for pre-transplantation screening of donors. *Fertil Steril.* 2019;112(1):3-10. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2019.05.030
 103. Dahm-Kähler P, Brännström M, Kvarnström N. Indications and Surgical Technique for Hysterectomy After Uterus Transplantation. *Uterus Transplant.* January 2020:209-214. doi:10.1007/978-3-319-94162-2_27
 104. Wallace SK, Fazzari MJ, Chen H, Cliby WA, Chalas E. Outcomes and Postoperative Complications after Hysterectomies Performed for Benign Compared with Malignant

- Indications. *Obstet Gynecol.* 2016;128(3):467-475.
doi:10.1097/AOG.0000000000001591
105. Bohlin KS, Ankardal M, Stjernerahl J-H, Lindkvist H, Milsom I. Influence of the modifiable life-style factors body mass index and smoking on the outcome of hysterectomy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(1):65-73.
doi:10.1111/AOGS.12794
 106. Mehta A, Xu T, Hutfless S, et al. Patient, surgeon, and hospital disparities associated with benign hysterectomy approach and perioperative complications. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):497.e1. doi:10.1016/J.AJOG.2016.12.020
 107. Johannesson L, Kvarnström N, Mölne J, et al. Uterus transplantation trial: 1-Year outcome. *Fertil Steril.* 2015;103(1):199-204. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.09.024
 108. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in Recipients of Solid Organs — Effects on Mother and Child. <http://dx.doi.org/101056/NEJMra050431>. 2009;354(12):1281-1293. doi:10.1056/NEJMRA050431
 109. Webster P, Lightstone L, McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in chronic kidney disease and kidney transplantation. *Kidney Int.* 2017;91(5):1047-1056.
doi:10.1016/J.KINT.2016.10.045
 110. Castellón LAR, Amador MIG, González RED, et al. The history behind successful uterine transplantation in humans. *JBRA Assist Reprod.* 2017;21(2):126.
doi:10.5935/1518-0557.20170028
 111. McKeage K, McCormack PL. Basiliximab. *BioDrugs* 2010 241. 2012;24(1):55-76.
doi:10.2165/11203990-000000000-00000
 112. Mohty M. Mechanisms of action of antithymocyte globulin: T-cell depletion and beyond. *Leuk* 2007 217. 2007;21(7):1387-1394. doi:10.1038/sj.leu.2404683
 113. Gaber AO, Monaco AP, Russell JA, Lebranchu Y, Mohty M. Rabbit Antithymocyte Globulin (Thymoglobulin®). *Drugs* 2010 706. 2012;70(6):691-732.
doi:10.2165/11315940-000000000-00000
 114. TM C, GM K. Basiliximab: a review of its use as induction therapy in renal transplantation. *Drugs.* 2003;63(24):2803-2835. doi:10.2165/00003495-200363240-00009
 115. Thomusch O, Wiesener M, Opgenoorth M, et al. Rabbit-ATG or basiliximab induction for rapid steroid withdrawal after renal transplantation (Harmony): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10063):3006-3016.
doi:10.1016/S0140-6736(16)32187-0
 116. Gabardi S, Martin ST, Roberts KL, Grafals M. Induction immunosuppressive therapies in renal transplantation. *Am J Heal Pharm.* 2011;68(3):211-218.
doi:10.2146/AJHP090636
 117. Zheng J, Song W. Alemtuzumab versus antithymocyte globulin induction therapies in kidney transplantation patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(28).
doi:10.1097/MD.00000000000007151
 118. Morgan RD, O'Callaghan JM, Knight SR, Morris PJ. Alemtuzumab Induction Therapy in Kidney Transplantation. *Transplantation.* 2012;93(12):1179-1188.

- doi:10.1097/TP.0B013E318257AD41
119. Zhang X, Huang H, Han S, Fu S, Wang L. Alemtuzumab induction in renal transplantation: A meta-analysis and systemic review. *Transpl Immunol.* 2012;27(2-3):63-68. doi:10.1016/J.TRIM.2012.08.006
 120. European FK506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet.* 1994;344(8920):423-428. doi:10.1016/S0140-6736(94)91766-3
 121. C J, N A, T G, et al. Randomized trial of tacrolimus (Prograf) in combination with azathioprine or mycophenolate mofetil versus cyclosporine (Neoral) with mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation. *Transplantation.* 2000;69(5):834-841. doi:10.1097/00007890-200003150-00028
 122. N A, C J, T G, et al. Randomized trial of tacrolimus plus mycophenolate mofetil or azathioprine versus cyclosporine oral solution (modified) plus mycophenolate mofetil after cadaveric kidney transplantation: results at 2 years. *Transplantation.* 2001;72(2):245-250. doi:10.1097/00007890-200107270-00014
 123. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa067411>. 2009;357(25):2562-2575. doi:10.1056/NEJMOA067411
 124. KINO T, HATANAKA H, HASHIMOTO M, et al. FK-506, A NOVEL IMMUNOSUPPRESSANT ISOLATED FROM A STREPTOMYCES I. FERMENTATION, ISOLATION, AND PHYSICO-CHEMICAL AND BIOLOGICAL CHARACTERISTICS. *J Antibiot (Tokyo).* 1987;40(9):1249-1255. doi:10.7164/ANTIBIOTICS.40.1249
 125. Beckebaum S, Iacob S, Sweid D, et al. Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation. *Transpl Int.* 2011;24(7):666-675. doi:10.1111/J.1432-2277.2011.01254.X
 126. Doesch AO, Mueller S, Akyol C, et al. Increased adherence eight months after switch from twice daily calcineurin inhibitor based treatment to once daily modified released tacrolimus in heart transplantation. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7:1253. doi:10.2147/DDDT.S52820
 127. Staatz CE, Tett SE. Clinical Pharmacokinetics of Once-Daily Tacrolimus in Solid-Organ Transplant Patients. *Clin Pharmacokinet* 2015 5410. 2015;54(10):993-1025. doi:10.1007/S40262-015-0282-2
 128. Brännström M. Womb transplants with live births: an update and the future. <http://dx.doi.org/101080/1471259820171347633>. 2017;17(9):1105-1112. doi:10.1080/14712598.2017.1347633
 129. Brännström M, Dahm-Kähler P, Diaz-Garcia C. Uterine transplantation is not a good use of limited resources: AGAINST: It is a highly effective infertility treatment. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2016;123(9):1440. doi:10.1111/1471-0528.13962
 130. Aktürk S, Çelebi ZK, Erdoğan, et al. Pregnancy After Kidney Transplantation: Outcomes, Tacrolimus Doses, and Trough Levels. *Transplant Proc.* 2015;47(5):1442-1444. doi:10.1016/J.TRANSCEED.2015.04.041
 131. Kim H, Jeong JC, Yang J, et al. The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2015;29(2):142-148.

- doi:10.1111/CTR.12494
132. A K, I H, IS C, S G, D H. Analysis of 100 pregnancy outcomes in women treated systemically with tacrolimus. *Transpl Int*. 2000;13 Suppl 1(0):S299-S300. doi:10.1007/S001470050347
 133. A K, I H, IS C, SD G, D H. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation*. 2000;70(12):1718-1721. doi:10.1097/00007890-200012270-00010
 134. Normand G, Brunner F, Badet L, et al. Pregnancy outcomes in simultaneous pancreas and kidney transplant recipients: a national French survey study. *Transpl Int*. 2017;30(9):893-902. doi:10.1111/TRI.12983
 135. Fda, Cder. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. www.fda.gov/medwatch.com. Accessed September 21, 2021.
 136. C LR, A C, E E, R F, F A. Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation: a case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol*. 2004;103(5 Pt 2):1091-1094. doi:10.1097/01.AOG.0000124986.32858.BA
 137. Li J, Kim SG, Blenis J. Rapamycin: one drug, many effects. *Cell Metab*. 2014;19(3):373. doi:10.1016/J.CMET.2014.01.001
 138. Lim WH, Eris J, Kanellis J, et al. A Systematic Review of Conversion From Calcineurin Inhibitor to Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors for Maintenance Immunosuppression in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2014;14(9):2106-2119. doi:10.1111/AJT.12795
 139. AS M. A worldwide, phase III, randomized, controlled, safety and efficacy study of a sirolimus/cyclosporine regimen for prevention of acute rejection in recipients of primary mismatched renal allografts. *Transplantation*. 2001;71(2):271-280. doi:10.1097/00007890-200101270-00019
 140. Webster AC, Lee VW, Chapman JR, Craig JC. Target of rapamycin inhibitors (TOR-I; sirolimus and everolimus) for primary immunosuppression in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2). doi:10.1002/14651858.CD004290.PUB2
 141. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:50-55. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091650/>. Accessed September 9, 2021.
 142. Press Announcements - FDA approves Nulojix for kidney transplant patients.
 143. Vincenti F, Rostaing L, Grinyo J, et al. Belatacept and Long-Term Outcomes in Kidney Transplantation. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506027>. 2016;374(4):333-343. doi:10.1056/NEJMoa1506027
 144. Drug Information Portal - U.S. National Library of Medicine - Quick Access to Quality Drug Information. <https://druginfo.nlm.nih.gov/drugportal/name/belatacept>. Accessed September 8, 2021.
 145. Vincenti F, Blancho G, Durrbach A, et al. Ten-year outcomes in a randomized phase II study of kidney transplant recipients administered belatacept 4-weekly or 8-weekly. *Am J Transplant*. 2017;17(12):3219. doi:10.1111/AJT.14452

146. Vincenti F, Larsen C, Durrbach A, et al. Costimulation Blockade with Belatacept in Renal Transplantation. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa050085>. 2009;353(8):770-781. doi:10.1056/NEJMOA050085
147. Kirk AD, Guasch A, Xu H, et al. Renal Transplantation Using Belatacept Without Maintenance Steroids or Calcineurin Inhibitors. *Am J Transplant*. 2014;14(5):1142. doi:10.1111/AJT.12712
148. Food and Drug Administration. Risk assessment for drug use in pregnancy. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/CFR-2004-title21-vol4/pdf/CFR-2004-title21-vol4-sec201-57.pdf>. Published 2004. Accessed September 9, 2021.
149. Ponticelli C, Moroni G. Clinical Medicine Fetal Toxicity of Immunosuppressive Drugs in Pregnancy. doi:10.3390/jcm7120552
150. Mölne J, Broecker V, Ekberg J, Nilsson O, Dahm-Kähler P, Brännström M. Monitoring of Human Uterus Transplantation With Cervical Biopsies: A Provisional Scoring System for Rejection. *Am J Transplant*. 2017;17(6):1628-1636. doi:10.1111/AJT.14135
151. S K-G, N J, F S, et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. *Liver Transpl*. 2009;15(9):1083-1091. doi:10.1002/LT.21803
152. Créput C, Blandin F, Deroure B, et al. Long-term effects of calcineurin inhibitor conversion to mycophenolate mofetil on renal function after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2007;13(7):1004-1010. doi:10.1002/LT.21170
153. Djamali A, Kaufman DB, Ellis TM, Zhong W, Matas A, Samaniego M. Diagnosis and Management of Antibody-Mediated Rejection: Current Status and Novel Approaches. *Am J Transplant*. 2014;14(2):255. doi:10.1111/AJT.12589
154. Østensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology*. 2008;47(suppl_3):iii28-iii31. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEN168
155. Ton E, Tekstra J, Hellmann PM, Nuver-Zwart IHH, Bijlsma JWJ. Safety of rituximab therapy during twins' pregnancy. *Rheumatology*. 2011;50(4):806-808. doi:10.1093/RHEUMATOLOGY/KEQ403
156. Beckebaum S, Cicinnati VR. Conversion to Combined Mycophenolate Mofetil and Low-Dose Calcineurin Inhibitor Therapy for Renal Dysfunction in Liver Transplant Patients: Never Too Late? *Dig Dis Sci*. 2011;56(1):4. doi:10.1007/S10620-010-1449-1
157. Wilkinson A, Pham P-T. Kidney dysfunction in the recipients of liver transplants. *Liver Transplant*. 2005;11(S2):S47-S51. doi:10.1002/LT.20618
158. Shipkova M, Armstrong VW, Oellerich M, Wieland E. Mycophenolate mofetil in organ transplantation: focus on metabolism, safety and tolerability. <http://dx.doi.org/101517/1742525513505>. 2005;1(3):505-526. doi:10.1517/17425255.1.3.505
159. Undre NA. Pharmacokinetics of tacrolimus-based combination therapies. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(suppl_1):i12-i15. doi:10.1093/NDT/GFG1029
160. Johannesson L, Kvarnström N, Mölne J, et al. Uterus transplantation trial: 1-year outcome. *Fertil Steril*. 2015;103(1):199-204. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2014.09.024

161. JM A, M C, P P, N K, M B, P D-K. Laparotomy or minimal invasive surgery in uterus transplantation: a comparison. *Fertil Steril*. 2019;112(1):11-18. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2019.05.038
162. Li J, Yin M, Wang B, et al. The effect of storage time after vitrification on pregnancy and neonatal outcomes among 24 698 patients following the first embryo transfer cycles. *Hum Reprod*. 2020;35(7):1675-1684. doi:10.1093/humrep/deaa136
163. Broecker V, Brännström M, Ekberg J, Dahm-Kähler P, Mölne J. Uterus transplantation: Histological findings in explants at elective hysterectomy. *Am J Transplant*. 2021;21(2):798-808. doi:10.1111/AJT.16213
164. Chowdhry M, Makroo RN, Thakur Y, Sharma V, Singh M, Kumar M. The good, the bad, and the ugly of luminex donor-specific crossmatch. *HLA*. 2018;91(6):501-506. doi:10.1111/TAN.13239
165. WRANNING CA, AKHI SN, KURLBERG G, BRÄNNSTRÖM M. Uterus transplantation in the rat: Model development, surgical learning and morphological evaluation of healing. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(11):1239-1247. doi:10.1080/00016340802484966
166. Wranning CA, Mölne J, El-Akouri RR, Kurlberg G, Brännström M. Short-term ischaemic storage of human uterine myometrium—basic studies towards uterine transplantation. *Hum Reprod*. 2005;20(10):2736-2744. doi:10.1093/HUMREP/DEI125
167. DÍAZ-GARCÍA C, AKHI SN, MARTÍNEZ-VAREA A, BRÄNNSTRÖM M. The effect of warm ischemia at uterus transplantation in a rat model. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(2):152-159. doi:10.1111/AOGS.12027
168. Johannesson L, Enskog A, Dahm-Kähler P, et al. Uterus transplantation in a non-human primate: long-term follow-up after autologous transplantation. *Hum Reprod*. 2012;27(6):1640-1648. doi:10.1093/HUMREP/DES093
169. Johannesson L, Enskog A, Mölne J, et al. Preclinical report on allogeneic uterus transplantation in non-human primates. *Hum Reprod*. 2013;28(1):189-198. doi:10.1093/HUMREP/DES381
170. Brännström M. Current status and future direction of uterus transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018;23(5):592-597. doi:10.1097/MOT.0000000000000568
171. Brännström M, Dahm Kähler P, Greite R, Mölne J, Díaz-García C, Tullius SG. Uterus transplantation: A rapidly expanding field. *Transplantation*. 2018;102(4):569-577. doi:10.1097/TP.0000000000002035
172. Kisu I, Kato Y, Obara H, et al. Emerging problems in uterus transplantation. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2018;125(11):1352-1356. doi:10.1111/1471-0528.15230
173. Favre-Inhofer A, Rafii A, Carbonnel M, Revaux A, Ayoubi JM. Uterine transplantation: Review in human research. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47(6):213-221. doi:10.1016/J.JOGOH.2018.03.006
174. Allyse M, Amer H, Coutifaris C, et al. American Society for Reproductive Medicine position statement on uterus transplantation: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018;110(4):605-610. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2018.06.017
175. Farrell RM, Johannesson L, Flyckt R, et al. Evolving ethical issues with advances in uterus transplantation. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(6):584.e1-584.e5.

- doi:10.1016/j.ajog.2020.01.032
176. Fishman JA. Infection in Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(4):856-879. doi:10.1111/AJT.14208
 177. Fernández-Ruiz M, Kumar D, Humar A. Clinical immune-monitoring strategies for predicting infection risk in solid organ transplantation. *Clin Transl Immunol.* 2014;3(2):e12. doi:10.1038/CTI.2014.3
 178. Florescu DF. Solid organ transplantation: hypogammaglobulinaemia and infectious complications after solid organ transplantation. *Clin Exp Immunol.* 2014;178(S1):54-56. doi:10.1111/CEI.12510
 179. Ai J-W, Zhang S, Ruan Q-L, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol.* 2015;42(12):2229-2237. doi:10.3899/JRHEUM.150057
 180. Downey C. Serious infection during etanercept, infliximab and adalimumab therapy for rheumatoid arthritis: A literature review. *Int J Rheum Dis.* 2016;19(6):536-550. doi:10.1111/1756-185X.12659
 181. Mabile C, Degboe Y, Constantin A, Barnetche T, Cantagrel A, Ruysse-Witrand A. Infectious risk associated to orthopaedic surgery for rheumatoid arthritis patients treated by anti-TNF α . *Jt Bone Spine.* 2017;84(4):441-445. doi:10.1016/J.JBSPIN.2016.06.011
 182. Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. <https://doi.org/10.1080/1474033820161240783>. 2016;15:11-34. doi:10.1080/14740338.2016.1240783
 183. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and Infection. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1213566>. 2014;370(23):2211-2218. doi:10.1056/NEJMRA1213566
 184. Pazos M, Sperling RS, Moran TM, Kraus TA. The influence of pregnancy on systemic immunity. *Immunol Res* 2012 541. 2012;54(1):254-261. doi:10.1007/S12026-012-8303-9
 185. R G, M P, E V, et al. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: maternal and fetal complications. *Panminerva Med.* 1994;36(4):198-200. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7603739/>. Accessed September 13, 2021.
 186. Desai RJ, Bateman BT, Huybrechts KF, et al. Risk of serious infections associated with use of immunosuppressive agents in pregnant women with autoimmune inflammatory conditions: cohort study. *BMJ.* 2017;356:895. doi:10.1136/BMJ.J895
 187. Soave R. Prophylaxis Strategies for Solid-Organ Transplantation. *Clin Infect Dis.* 2001;33(Supplement_1):S26-S31. doi:10.1086/320901
 188. Bow EJ, Evans G, Fuller J, et al. Canadian clinical practice guidelines for invasive candidiasis in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2010;21(4):e122. doi:10.1155/2010/357076
 189. Silveira FP, Kusne S. Candida Infections in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(s4):220-227. doi:10.1111/AJT.12114

190. Singh R, Geerlings SE, Bemelman FJ. Asymptomatic bacteriuria and urinary tract infections among renal allograft recipients. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(1):112-116. doi:10.1097/QCO.000000000000120
191. Giullian JA, Cavanaugh K, Schaefer H. Lower risk of urinary tract infection with low-dose trimethoprim/sulfamethoxazole compared to dapsone prophylaxis in older renal transplant patients on a rapid steroid-withdrawal immunosuppression regimen. *Clin Transplant.* 2010;24(5):636-642. doi:10.1111/J.1399-0012.2009.01129.X
192. Coussement J, Lebeaux D, van Delden C, et al. Nocardia Infection in Solid Organ Transplant Recipients: A Multicenter European Case-control Study. *Clin Infect Dis.* 2016;63(3):338-345. doi:10.1093/CID/CIW241
193. Mumtaz K, Faisal N, Husain S, Morillo A, Renner EL, Shah PS. Universal Prophylaxis or Preemptive Strategy for Cytomegalovirus Disease After Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant.* 2015;15(2):472-481. doi:10.1111/AJT.13044
194. Caskurlu H, Karadag FY, Arslan F, Cag Y, Vahaboglu H. Comparison of universal prophylaxis and preemptive approach for cytomegalovirus associated outcome measures in renal transplant patients: A meta-analysis of available data. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(1):e13016. doi:10.1111/TID.13016
195. Ono G, Pestana JOM, Camargo LFA. Late cytomegalovirus (CMV) infections after kidney transplantation under the preemptive strategy: Risk factors and clinical aspects. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(2):e13035. doi:10.1111/TID.13035
196. Humar A, Lebranchu Y, Vincenti F, et al. The Efficacy and Safety of 200 Days Valganciclovir Cytomegalovirus Prophylaxis in High-Risk Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2010;10(5):1228-1237. doi:10.1111/J.1600-6143.2010.03074.X
197. Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(2). doi:10.1002/14651858.CD003774.PUB4
198. Flyckt R, Falcone T, Eghtesad B, Fung J, Tzakis A. Uterus Transplantation: Medical Considerations. *Curr Transplant Reports* 2016 34. 2016;3(4):380-384. doi:10.1007/S40472-016-0122-9
199. Ayeleke RO, Mourad SM, Marjoribanks J, Calis KA, Jordan V. Antibiotic prophylaxis for elective hysterectomy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(6). doi:10.1002/14651858.CD004637.PUB2
200. Larsen B, Monif GRG. Understanding the Bacterial Flora of the Female Genital Tract. *Clin Infect Dis.* 2001;32(4):e69-e77. doi:10.1086/318710
201. Akar ME, Ozkan O, Aydinuraz B, et al. Clinical pregnancy after uterus transplantation. *Fertil Steril.* 2013;100(5):1358-1363. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2013.06.027
202. Giannella M, Husain S, Saliba F, Viale P. Use of echinocandin prophylaxis in solid organ transplantation. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73(suppl_1):i51-i59. doi:10.1093/JAC/DKX449
203. Tang M, Xu X, Shen B, et al. Fifty-one cases of fungal arteritis after kidney transplantation: A case report and review of the literature. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(6):e12781. doi:10.1111/TID.12781

204. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al. Clinical Practice Guidelines for the Management Candidiasis: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;48(5):503-535. doi:10.1086/596757
205. Pilarczyk K, Haake N, Heckmann J, et al. Is universal antifungal prophylaxis mandatory in adults after lung transplantation? A review and meta-analysis of observational studies. *Clin Transplant*. 2016;30(12):1522-1531. doi:10.1111/CTR.12854
206. Silveira FP, Kusne S. Candida Infections in Solid Organ Transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13(s4):220-227. doi:10.1111/AJT.12114
207. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, et al. Executive Summary: Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):433-442. doi:10.1093/CID/CIW444
208. Kutinova A, Woodward RS, Ricci JF, Brennan DC. The Incidence and Costs of Sepsis and Pneumonia Before and After Renal Transplantation in the United States. *Am J Transplant*. 2006;6(1):129-139. doi:10.1111/J.1600-6143.2005.01156.X
209. Akouri R, Maalouf G, Abboud J, et al. Uterus transplantation: An update and the Middle East perspective. *Middle East Fertil Soc J*. 2017;22(3):163-169. doi:10.1016/J.MEFS.2017.04.003
210. Barapatre Y, Agarwal MM, Singh SK, et al. Uroflowmetry in healthy women: Development and validation of flow–volume and corrected flow–age nomograms. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(8):1003-1009. doi:10.1002/NAU.20718
211. Ledig S, Wieacker P. Clinical and genetic aspects of Mayer–Rokitansky–Küster–Hauser syndrome. *medizinische Genet 2018 301*. 2018;30(1):3-11. doi:10.1007/S11825-018-0173-7
212. Moreno I, Cicinelli E, Garcia-Grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):602.e1-602.e16. doi:10.1016/J.AJOG.2018.02.012
213. El-Akouri RR, Mölne J, Groth K, Kurlberg G, Brännström M. Rejection patterns in allogeneic uterus transplantation in the mouse. *Hum Reprod*. 2006;21(2):436-442. doi:10.1093/HUMREP/DEI349
214. Y L, H L. Congenital cytomegalovirus - who, when, what-with and why to treat? *J Infect*. 2017;74 Suppl 1:S89-S94. doi:10.1016/S0163-4453(17)30197-4
215. Haidar G, Singh N. Viral infections in solid organ transplant recipients: Novel updates and a review of the classics. *Curr Opin Infect Dis*. 2017;30(6):579-588. doi:10.1097/QCO.0000000000000409
216. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. <http://dx.doi.org/101056/NEJMra1702693>. 2018;378(6):549-562. doi:10.1056/NEJMRA1702693
217. Basse G, Mengelle C, Kamar N, et al. Disseminated Herpes Simplex Type-2 (HSV-2) Infection After Solid-Organ Transplantation. *Infect 2008 361*. 2007;36(1):62-64. doi:10.1007/S15010-007-6366-7
218. Wilck MB, Zuckerman RA. Herpes Simplex Virus in Solid Organ Transplantation. *Am J*

- Transplant.* 2013;13(s4):121-127. doi:10.1111/AJT.12105
219. Meeuwis KAP, Hilbrands LB, IntHout J, et al. Cervicovaginal HPV Infection in Female Renal Transplant Recipients: An Observational, Self-Sampling Based, Cohort Study. *Am J Transplant.* 2015;15(3):723-733. doi:10.1111/AJT.13053
 220. Hinten F, Hilbrands LB, Meeuwis KAP, et al. Reactivation of Latent HPV Infections After Renal Transplantation. *Am J Transplant.* 2017;17(6):1563-1573. doi:10.1111/AJT.14181
 221. Larsen HK, Thomsen LT, Haedersdal M, Dehlendorff C, Sørensen SS, Kjaer SK. Risk of genital warts in renal transplant recipients—A registry-based, prospective cohort study. *Am J Transplant.* 2019;19(1):156-165. doi:10.1111/AJT.15056
 222. Johannesson L, Dahm-Kähler P, Eklind S, Brännström M. The Future of Human Uterus Transplantation: <http://dx.doi.org/102217/WHE1422>. 2014;10(4):455-467. doi:10.2217/WHE.14.22
 223. Nelson DR, Neu AM, Abraham A, Amaral S, Batsky D, Fadrowski JJ. Immunogenicity of Human Papillomavirus Recombinant Vaccine in Children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(5):776-784. doi:10.2215/CJN.09690915
 224. Yong MK, Slavin MA, Kontoyiannis DP. Invasive fungal disease and cytomegalovirus infection: is there an association? *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(6):481-489. doi:10.1097/QCO.0000000000000502
 225. Lefkowitz A, Edwards M, Balayla J. The montreal criteria for the ethical feasibility of uterine transplantation. *Transpl Int.* 2012;25(4):439-447. doi:10.1111/j.1432-2277.2012.01438.x
 226. Lefkowitz AB, Edwards M, Balayla J. Ethical considerations in the era of the uterine transplant: an update of the Montreal Criteria for the Ethical Feasibility of Uterine Transplantation. *Fertil Steril.* 2013;100:924-926. doi:10.1016/j.fertnstert.2013.05.026
 227. Moore FD. Ethical problems special to surgery: Surgical teaching, surgical innovation, and the surgeon in managed care. *Arch Surg.* 2000;135(1):14-16. doi:10.1001/archsurg.135.1.14
 228. Arora KS, Blake V. Uterus transplantation. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):971-974. doi:10.1097/AOG.0000000000000707
 229. Catsanos R, Rogers W, Lotz M. The ethics of uterus transplantation. *Bioethics.* 2013;27(2):65-73. doi:10.1111/j.1467-8519.2011.01897.x
 230. OPO guidance on VCA deceased donor authorization - OPTN. <https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/guidance/opo-guidance-on-vca-deceased-donor-authorization/>. Accessed May 12, 2021.
 231. Balayla J, Pounds P, Lasry A, Volodarsky-Perel A, Gil Y. The Montreal Criteria and uterine transplants in transgender women. *Bioethics.* 2021;35(4):326-330. doi:10.1111/bioe.12832
 232. Committee of the American Society for Reproductive Medicine P, Allyse M, Amer H, et al. American Society for Reproductive Medicine position statement on uterus transplantation: a committee opinion. 2018. doi:10.1016/j.fertnstert.2018.06.017
 233. Uterine blood supply | eLearning. <https://elearning.rcog.org.uk/easi-resource/pelvic-anatomy/uterine-blood-supply>. Accessed August 17, 2021.

