



Recibido: 02 de Julio 2023 / Aceptado: 20 de Agosto 2023 / Publicado: 24 de Agosto 2023

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación Original

CAPÍTULO 5

Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome

Pacheco M., Bajaña D., Zuñiga Y., Rojas E.
DOI: 10.55204/pmea.40.c109

María José Pacheco Coello 0000-0002-4891-8553

Hospital General Babahoyo – IEISS, Av. Juan Agnoletto y Bypass, Babahoyo, Los Ríos, Ecuador
majosecita@outlook.com

Dayana Maritza Bajaña Jiménez 0009-0005-3709-210X

Centro Médico Santa Rosa, Ciudadela del Chofer, Calle D n.º 128 y Av. Enrique Ponce Luque,
Babahoyo, Los Ríos, Ecuador
dayanabajana@hotmail.com

Yoselin Nohemí Zúñiga Fuentes 0009-0005-2437-6648

Clínicas Servident Samborondón. Kilómetro 2 Vía a Samborondón. Edif. Samborondón Plaza,
Piso 2, Ofic. 209-210, Guayas, Ecuador
nohemizunigaf@gmail.com

Edwin Rafael Rojas Yela 0009-0003-1210-136X

SAPIENS, Centro de Especialidades, Calle Rodrigo Torres n.º 708 y Av. 7 de Agosto, Buena fe,
Los Ríos, Ecuador
rafico3120@hotmail.com

Resumen

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH), denominado también aplasia mülleriana, es un trastorno caracterizado por agenesia del útero y de la región superior de la vagina en pacientes femeninas con características sexuales secundarias normales y un cariotipo femenino normal (46XX). Tiene una prevalencia estimada de 1 en 5000 mujeres nacidas vivas. Suele diagnosticarse durante la adolescencia, al estudiarse a las pacientes por amenorrea primaria. Se clasifica como aplasia útero-vaginal aislada tipo I o, asociado a manifestaciones extragenitales, tipo II. Las anomalías extragenitales suelen incluir anomalías renales, esqueléticas, del oído, o malformaciones cardíacas. Aún hoy se desconoce su etiología exacta, lo cual se debe al nivel de complejidad de las vías genéticas implicadas durante el desarrollo embriogenético de los conductos müllerianos. La ecografía y la resonancia magnética constituyen los medios diagnósticos fundamentales más usados. El tratamiento para la agenesia vaginal se enfoca en procedimientos encaminados a la creación de una neovagina, ya sea con dilataciones vaginales no invasivas, las cuales se recomiendan como terapia de primera línea, o por cirugía. Este síndrome implica infertilidad por factor uterino absoluto, cuyas opciones terapéuticas principales son la fertilización in vitro, utilizando ovocitos autólogos y una portadora gestacional sustituta, así como el trasplante de útero para lograr la maternidad biológica. El impacto psicosexual que implica este síndrome requiere de asesoramiento psicológico continuo y educación terapéutica.

Palabras claves: MRKH, agenesia vaginal, neovagina, infertilidad

Abstract

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome, also known as Müllerian aplasia, is a disorder characterized by agenesis of the uterus and the upper region of the vagina in female patients with normal secondary sexual features and a normal female karyotype (46XX). It shows a prevalence of around 1 in 5000 live births. It is usually diagnosed during adolescence when patients are studied for primary amenorrhea. It is classified as type I isolated útero-vaginal aplasia or as type II, when it is associated with non-genital signs. Non-genital abnormalities often include ear, renal, cardiac, or skeletal malformations. Its exact etiology is still unknown today, which is due to the level of complexity of the genetic pathways involved during embryogenetic development of the Müllerian ducts. Ultrasound and magnetic resonance imaging are the most widely used fundamental diagnostic means. Treatment for vaginal agenesis focuses on procedures aimed at the creation of a neovagina, either with non-invasive vaginal dilations, which are recommended as first-line therapy, or by surgery. This syndrome implies absolute uterine factor infertility, whose main therapeutic options are in vitro fertilization using autologous oocytes and a surrogate gestational carrier, as well as uterine transplantation to achieve biological motherhood. The psychosexual impact that this syndrome implies requires continuous psychological counseling and therapeutic education.

Key words: MRKH, vaginal agenesis, neovagina, infertility

1. SÍNDROME DE MAYER-ROKITANSKY-KÜSTER-HAUSER (MRKH)

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser, el cual se conoce también con el nombre de aplasia mülleriana, es un trastorno congénito caracterizado por agenesis o aplasia uterina y de la parte superior de la vagina en mujeres con un cariotipo femenino normal (46XX). Los órganos genitales externos parecen normales y los pacientes suelen tener una función endocrina reproductiva normal y llegan a la pubertad mostrando signos normales de telarquía y pubarquía.

1.1. Epidemiología

Se considera la segunda causa más frecuente de amenorrea primaria durante la adolescencia, después de la insuficiencia ovárica, y se presenta en un 16 % de estas pacientes. Tiene una prevalencia general, de 1 cada 5000 mujeres nacidas vivas.

El síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser lleva el nombre de los cuatro principales autores que describieron esta afección durante un período de unos 130 años. El primer reporte de esta enfermedad lo hizo en 1829 el anatomista alemán August Franz Josef Karl Mayer; luego, en 1838, el anatomista austríaco Carl von Rokitansky también lo reportó; posteriormente, en 1910, el ginecólogo alemán Hermann Küster y, en 1961, el ginecólogo suizo Georges Andre Hauser. ^(1,2,3,4)

Sin embargo, la primera descripción de la ausencia congénita de útero y vagina se atribuye al italiano anatomista Realdo Colombo en 1562 quien, en su obra principal *De Re Anatomica*, describió una entidad que denominó *vulva rara* en una mujer sin

útero y vagina que se quejaban de dolor durante el coito. ⁽⁵⁾

Siglos más tarde, Mayer y Rokitansky informaron de forma independiente hallazgos patológicos basados en las autopsias de dos mujeres fallecidas, en las que identificaron yemas uterinas rudimentarias y describieron lo que llamaron útero bicornes con vagina sólida.

Küster fue el primero en informar este hallazgo en una paciente viva a la cual se le realizó excéresis de los vestigios uterinos que le causaban molestias dolorosas. Por su parte, Hauser y Schreiner completaron la definición de agenesia útero-vaginal en mujeres con características sexuales secundarias normales y cariotipo femenino normal basado en una serie de 21 casos.

Todas estas contribuciones describieron agenesias útero-vaginales aisladas sin malformaciones extragenitales asociadas, que en la literatura contemporánea se denomina la variedad tipo I de este síndrome que tiene una incidencia que oscila entre 56 y 72 %.

En 1977, Schmid-Tannwald y Hauser describieron siete casos con malformaciones renales al que denominaron síndrome atípico. Duncan y colaboradores reportaron dos casos con un fenotipo severo de agenesia útero-vaginal, asociado con malformaciones renales y esqueléticas y sugirieron la asociación MURCS (por sus siglas en inglés) — Aplasia de los conductos de Müller, aplasia renal y displasia cervicotorácica—. ⁽⁶⁾

En la literatura actual, estos dos subgrupos forman parte del síndrome MRKH tipo II, que incluye todos los casos con cualquier anomalía extragenital asociada (renal, esquelética y otras, con una incidencia que oscila entre 28 y 44 %).

Hasta la fecha hay evidencia de solo dos estudios basados en la población que investigan la prevalencia de este síndrome MRKH. Aittomäki y colaboradores reportaron una cohorte de 161 pacientes tratadas en los cinco hospitales universitarios en Finlandia de 1978 a 1993, con una prevalencia de 1 en 4961 niñas recién nacidas. ⁽⁷⁾

Recientemente, Herlin y colaboradores informaron una cohorte en Dinamarca identificado a través de búsquedas en el Registro Nacional Danés de Pacientes de 1994 a 2015 seguido de revisiones de historias clínicas. Resultó en una prevalencia de 1 en 4982 nacimientos de mujeres vivas. Los dos estudios se basaron en poblaciones del continente europeo, por lo que no se conoce si dicha prevalencia difiere en otras poblaciones. ⁽⁸⁾

1.2. Etiología

Anatómicamente, el tracto reproductor femenino en humanos incluye las trompas de Falopio, útero, cuello uterino y vagina. Durante la formación embriológica, las trompas de Falopio, el útero, el cuello uterino y los dos tercios superiores de la vagina se originan de los conductos paramesonéfricos (müllerianos), a diferencia de la parte inferior de la vagina que se deriva del seno urogenital.

La formación de los conductos paramesonéfricos comienza alrededor de la quinta a sexta semana de gestación, como invaginaciones craneocaudales bilaterales del epitelio celómico de las crestas urogenitales (mesodermo intermedio), creciendo guiado caudalmente por los conductos mesonéfricos (de Wolff) para llegar al seno urogenital (endodermo). La porción caudal de los dos paramesonéfricos se fusiona para formar el útero, el cuello uterino y la parte superior de la vagina; mientras que las partes superiores de estos forman los dos oviductos. El síndrome MRKH es causado ya sea por agenesia completa o aplasia de los conductos paramesonéfricos para formar el útero y la región superior de la vagina. ⁽⁹⁾

Su etiología del síndrome MRKH aún no está clara. El patrón tisular y la morfogénesis de órganos en el embrión humano es un proceso complejo y es el resultado de una combinación de factores genéticos, morfógenos, químicos y fuerzas mecánicas.

De forma general, en la actualidad, la etiología incluye factores monogénicos, oligogénicos, poligénicos, multifactoriales y ambientales. Además, los mecanismos reguladores como factores epigenéticos y eventos genéticos somáticos durante el desarrollo también podrían estar involucrados. El aumento de informes de ocurrencia familiar de este síndrome y su asociación a otras anomalías apoyan una etiología genética monogénica. ⁽¹⁰⁾

La mayoría de las genealogías sugieren herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta, especialmente en familias con agregación tanto de este síndrome como de las anomalías renales, a lo que se había referido la literatura anterior como displasia urogenital hereditaria. ⁽¹¹⁾

En cambio, la mayoría de los casos ocurren esporádicamente, sin recurrencia en los resultados de embarazos subrogados, y varios informes de pares de gemelos discordantes apoyan etiologías poligénicas multifactoriales o no genéticas por exposiciones a agentes teratógenos.

La contribución de la genética en lo que se refiere a este síndrome puede ser subestimada en ocasiones, condicionada por: las discutibles etiologías, el predominio de su incidencia esporádica y, en especial, por la naturaleza de los casos que involucra un factor uterino absoluto, la infertilidad, lo cual dificulta la transmisión vertical del rasgo.⁽¹²⁾

Los primeros estudios genéticos se basan en hipótesis del enfoque del gen candidato. En embriones masculinos, la hormona antimülleriana (AMH) inhibe el desarrollo de estructuras müllerianas, lo que sugiere la sobreexpresión de esta hormona y sus receptores como causa del síndrome. Sin embargo, los estudios no han logrado encontrar evidencia para esta hipótesis.⁽¹³⁾

Estudios de varios candidatos de genes basados en las vías de desarrollo de las enfermedades asociadas han refutado que puedan causar este síndrome. Se han detectado mutaciones en el gen WNT4 en pacientes con aplasia mülleriana y virilización con hiperandrogenismo.⁽¹⁴⁾

Sin embargo, esto debe ser considerado una entidad separada y no una causa del síndrome (aplasia mülleriana e hiperandrogenismo). Además, se han reportado variantes genéticas en el Gen WNT9B, implicadas en el desarrollo genitourinario. Recientemente, un estudio investigó el microquimerismo masculino como una posible causa, pero sin reporte de evidencias para apoyar esta hipótesis.^(15,16,17,18)

Varios hallazgos genéticos interesantes surgieron después del advenimiento del uso de micromatrices cromosómicas. Este método permitió búsquedas en todo el genoma sin hipótesis para desequilibrios cromosómicos (deleciones/duplicaciones) y varias variaciones de número de copia recurrentes (CNV) han sido identificadas las ubicadas en las regiones cromosómicas 1q21.1, 16p11.2, 17q12 y 22q11.21.^(19,20,21,22,23)

Aun así, es importante ser cauteloso en lo que respecta a las conclusiones de estos hallazgos para la confirmación de lesiones patógenas. Las variantes genéticas más prometedoras son 17q12 y 16p11.2. El locus 17q12 abarca LHX1 y HNF1B. Las variantes de un solo nucleótido en LHX1 se han informado en este síndrome y, en ratones, da como resultado una aplasia mülleriana.^(24,25)

La variante en HNF1B está asociada con varios trastornos renales y anomalías uterinas, sin embargo, su papel exacto en la patogénesis de este síndrome aún no está confirmado. El locus 16p.11.2 abarca el gen TBX6 en el que se han identificado variantes de un solo nucleótido de significado desconocido.^(26,27)

A pesar del progreso después del advenimiento de la micromatriz cromosómica, los hallazgos genéticos informados hasta ahora solo se aplican a una minoría de pacientes. Durante la última década ha existido una creciente disponibilidad de tecnologías de secuenciación masivamente paralelas, lo cual se conoce como secuenciación de próxima generación (NGS, por sus siglas en inglés). Recientemente, Pan y colaboradores, mediante el análisis de secuenciación del genoma completo (WGS, por sus siglas en inglés) en nueve tríos de síndrome MRKH (paciente y ambos padres), demostraron la capacidad de WGS en la detección imparcial de la nueva variación genómica.

Sin embargo, queda un desafío para interpretar la patogenicidad de estos hallazgos y es necesario realizar investigaciones de cohortes más grandes para identificar la variación genética recurrente. Además, es fundamental una historia clínica detallada y la evaluación de exámenes radiológicos para la detección de sutiles anomalías genitourinarias en familiares de las pacientes.

En 2019, Herlin y colaboradores describieron la secuenciación del exoma completo (WES, por sus siglas en inglés) en la tercera generación de una familia en dos mujeres primas que tienen este síndrome tipo II y agenesia renal unilateral, y dos familiares varones con agenesia renal. El estudio informó una variante sin sentido cosegregante en GREB1L, un gen identificado en 2017, que causa agenesia renal bilateral en fetos y agenesias uterina en los del sexo femenino. ^(28,29)

Recientemente, Jacquinet y colaboradores informaron que en fetos de cuatro familias con aplasia útero-vaginal asociada a agenesia renal, las variantes de GREB1L se identificaron a partir de la secuenciación del exoma completo. GREB1L parece ser el primer gen en mostrar una gran asociación con este síndrome tipo II con anomalías renales que siguen a la herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta. ⁽³⁰⁾

La investigación continua en la genética del síndrome MRKH es imprescindible para proporcionar un mejor conocimiento de la patogenia y mejorar la atención y el asesoramiento del paciente. Sin embargo, la identificación anticipada de las causas monogénicas del síndrome sugiere nuevas interrogantes. ⁽³¹⁾

La creciente disponibilidad de trasplante de útero como tratamiento de fertilidad y la fertilización in vitro (FIV), usando una portadora gestacional permitirá que un mayor número de pacientes logren la maternidad biológica en el futuro y, por lo tanto, podríamos esperar una demanda creciente para diagnósticos prenatales, incluidas las

pruebas genéticas previas a la implantación de algunas pacientes que tienen un diagnóstico genético para su trastorno. Opiniones sobre las pruebas genéticas prenatales son muy individuales y algunas pacientes las solicitarán, mientras que otras se opondrán. Por lo tanto, en la práctica reproductiva, siempre se debe respetar la autonomía de cada individuo. Es importante destacar que tales opciones solo deben considerarse para pacientes con un diagnóstico genético exhaustivo, con un notable riesgo de recurrencia y siempre debe ir precedida de un asesoramiento genético.

2. Anamnesis y exploración física

Las pacientes que presentan el síndrome MRKH, por lo general, llegan a consulta durante la adolescencia con amenorrea primaria —ausencia de períodos menstruales a la edad de 16 años— después de una pubertad normal y un desarrollo adecuado de las características sexuales secundarias.

Otros síntomas referidos en la práctica médica incluyen dispareunia y dolor abdominal (cíclico). Finalmente, las pacientes en la edad pediátrica más pequeñas solo son referidas, después de haber encontrado la agenesia vaginal o uterina como un hallazgo incidental mediante estudios de imágenes a una edad temprana, aunque dichas interpretaciones pueden ser falsas al relacionarlas al útero prepuberal. Este hallazgo también puede ser reportado durante una intervención quirúrgica específicamente en la revisión de una exploración video laparoscópica.

El examen físico debe realizarlo un ginecólogo infanto-juvenil con experiencia. Debe incluir el examen de los genitales externos y examen del introito/vagina con respecto a la edad y la motivación del paciente. Es bueno recomendar que debe evitarse en adolescentes prepúberes.

Los principales elementos clínicos del examen ginecológico son: altura normal, características sexuales secundarias y crecimiento del cabello. Genitales externos normales. Vagina corta y ciega (0-3 cm) sin cuello uterino en el vértice. No se detecta útero a la palpación manual.

La agenesia/aplasia del útero en el síndrome MRKH tiene dos presentaciones fenotípicas fundamentales: dos yemas uterinas aplásicas en la pared lateral pélvica derivada de los conductos müllerianos, más frecuente en el tipo I o la ausencia completa de uno o ambos conductos de Müller, a menudo vistos en el tipo II y asociado con malformaciones renales homolaterales. Los dos brotes uterinos se ven en combinación con un remanente uterino o banda fibrosa en la línea media.⁽³²⁾

La presencia de remanente uterino se ha reportado en el 48-95% de los pacientes y se asocia con un riesgo de dolor abdominal cíclico (catamenial) debido a la presencia de endometrio activo. Algunas pacientes con endometrio que responden a los cambios de esteroides cíclicos del ciclo menstrual pueden incluso desarrollar hematometra debido a la criptomenorrea en la cavidad remanente.⁽³³⁾

La endometriosis es otra característica que puede ocurrir en este síndrome, especialmente en pacientes con restos uterinos y endometrio activo. Este fenómeno se sustenta en la hipótesis de la menstruación retrógrada (teoría de implantación de Sampson), lo cual está respaldado, además, por la asociación de la endometriosis con otras anomalías müllerianas obstructivas como el síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich. Sin embargo, es importante señalar que esta teoría no se adapta a todas las lesiones endometriósicas, incluida la endometriosis en pacientes con este síndrome sin restos uterinos y endometriosis extraabdominal, para las que son válidas otras teorías.^(34,35)

Otras características ginecológicas que pueden encontrarse en el síndrome incluyen leiomiomas en el útero rudimentario, adenomiosis y hernias inguinales de ovario/conducto de Müller.^(36,37,38)

En este síndrome ambos ovarios están típicamente presentes y con buen funcionamiento. Sin embargo, su posición anatómica suele ser más craneal que la posición normal, y se encuentran a menudo en posición lateral, en lugar de medial a la arteria iliaca externa, probablemente debido a la falta de desarrollo de la trompa de Falopio. Las anomalías de los ovarios son raras y solo se encuentran en 5-10 % de casos. Las diferentes anomalías notificadas previamente incluyen agenesia unilateral, ovarios ectópicos, ovarios poliquísticos, ovarios en estrías y, en raras ocasiones, tumores.⁽³⁹⁾

Como se mencionó anteriormente, el síndrome MRKH se clasifica en dos grupos, teniendo en cuenta su asociación o no con anomalías extragenitales: tipo I (aislado) sin anomalías y tipo II (incluida la asociación MURCS) con presencia de anomalías extragenitales.

Las malformaciones renales son las anomalías extragenitales más frecuentes y ocurren en un 30 a 40 % en cohortes europeas. Dentro de este grupo de malformaciones renales asociadas se destaca la agenesia renal unilateral (URA, por sus siglas en inglés), con una prevalencia de un 50 % y generalmente vinculada a la ausencia completa del

ipsilateral conducto de Müller que sugiere una estrecha relación entre desarrollo temprano del riñón y de los conductos müllerianos. Pueden presentarse otras malformaciones renales como riñón pélvico, riñón dúplex, y riñón en herradura. ^(40,41)

Autores como Deng y colaboradores reportaron una prevalencia menor de malformaciones renales, de solo 13 % en su cohorte china, en relación con la referenciada por las cohortes europeas, lo que sugiere la posibilidad de variaciones fenotípicas interétnicas en este síndrome. Pan y colaboradores también informaron una prevalencia aún más baja de solo un 5 % en su cohorte china, pero ese estudio no incluyó información sobre el grado de exámenes renales realizados, lo que podría implicar una subestimación de este indicador. ^(42,43)

Las anomalías del esqueleto constituyen las segundas manifestaciones extragenitales más frecuentes en este síndrome. Típicamente involucran el esqueleto axial, dentro de las que se destacan la escoliosis, la anomalía de Klippel-Feil, las hemivértebras, la aplasia costal y, con menor frecuencia, las extremidades. ⁽⁴⁴⁾

También pueden encontrarse anomalías cardíacas en menos del 5% de los pacientes, dentro de las que se reportan la estenosis de la válvula pulmonar y la comunicación interauricular.

Es importante destacar que, a pesar de que en muchas ocasiones no se incluye en el examen de rutina, puede detectarse deficiencia auditiva, incluida la pérdida auditiva tanto neurosensorial como conductiva, presente en menos del 5 % de los casos, secundaria a atresia del meato externo o anquilosis.

Strübbe y colaboradores realizaron una evaluación sistemática de anomalías otorrinofaríngea asociadas que reportó un 11 % de pacientes con anomalías del oído, lo que podría indicar una subestimación. ⁽⁴⁵⁾

En un número reducido de pacientes, se ha informado la presencia de este síndrome con un fenotipo muy grave denominado Asociación VACTERL y que incluye: defecto vertebral, atresia anal, defecto cardíaco, atresia esofágica con fístula traqueoesofágica, defecto renal y defecto de las extremidades. También se han reportado casos aislados con malformaciones anorrectales. ⁽⁴⁶⁾

3. Diagnóstico

Debe sospecharse en toda adolescente con amenorrea primaria, asociado a características sexuales secundarias normales y un cariotipo femenino normal (46XX). El diagnóstico definitivo se basa en los hallazgos imagenológicos encontrados en la

resonancia magnética nuclear, la cual constituye el medio diagnóstico preferido para estos casos, pues permite confirmar la agenesia del útero y de la región superior de la vagina que acompaña a este síndrome.

3.1. Exámenes complementarios de imágenes

La ultrasonografía de genitales internos se realiza por vía transperineal o transabdominal; esta revela la ausencia del útero y canal vaginal y la presencia de dos ovarios funcionales. Es un medio diagnóstico fácilmente accesible y está disponible en la mayoría de los entornos, pero no siempre es efectivo para identificar las estructuras müllerianas y los ovarios, los cuales suelen estar situados en una posición alta en la pelvis, con frecuencia al nivel del borde pélvico. La presencia de ovarios extrapélvicos ha sido reportada en un 16-19 % de las pacientes.⁽⁴⁷⁾

Por otro lado, la resonancia magnética nuclear (RMN) de los genitales internos es considerada como el método estándar de preferencia para diagnosticar la agenesia útero-vaginal en el síndrome MRKH y debe utilizarse siempre que esté disponible. Permite confirmar el diagnóstico y determinar la presencia de yemas uterinas rudimentarias o agenesia útero-vaginal completa.

La resonancia magnética no es un examen invasivo y su aporte es superior al de la tomografía computarizada (TC) para visualizar las estructuras müllerianas detalladamente (agenesia completa o restos uterinos), así como la presencia de endometrio en dichos restos uterinos. La RMN también permite distinguir los ovarios, así como malformaciones extragenitales; tiene alta concordancia interevaluadora con la laparoscopia. Esto hace que sea de gran utilidad para la planificación quirúrgica de todas las anomalías uterinas, incluido el MRKH.^(48,49,50)

3.2. Exámenes para otras malformaciones asociadas

Debe realizarse el examen de los riñones por ecografía y/o resonancia para detectar malformaciones renales, las cuales tienen una prevalencia de un 30 %.

Las imágenes EOS, por su parte, se utilizan para hacer una evaluación anatómica de todo el sistema musculoesquelético y para descartar malformaciones a este nivel.

También se debe realizar una valoración otorrinofaríngea para evaluar el nivel de deterioro de la audición, así como una ecocardiografía para detectar defectos cardíacos congénitos.

3.3. Análisis de laboratorio bioquímicos

Las Gonadotropinas (FSH, LH) reportan niveles normales después del ciclo menstrual, al igual que el estradiol y el estado de los andrógenos femeninos.

El análisis cromosómico por bandas se realiza a menudo para confirmar el cariotipo femenino normal (46XX). También se puede usar para diferenciar de los trastornos del desarrollo sexual (46XY).

También, la laparoscopia resulta a veces necesaria, particularmente cuando hay síntomas pélvicos debido a la presencia cuernos uterinos y restos müllerianos con endometrio funcional; sin embargo, no se prefiere como medio de diagnóstico porque es invasivo y requiere anestesia general. Además, si el manejo quirúrgico está planeado para el tratamiento, se puede considerar este como otra oportunidad para hacer más evaluaciones en ese momento.⁽⁵¹⁾

3.4. Diagnóstico diferencial

Muchas afecciones pueden mostrar similitud con el Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser. Cuando los hallazgos del examen físico son consistentes con vagina ausente o hipoplásica, el diagnóstico diferencial inmediato incluye el síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos, que se debe a una mutación inactivante en el receptor de andrógenos.

En ocasiones, la agenesia vaginal puede confundirse con el himen imperforado o tabique vaginal transversal, en el cual el examen ultrasonográfico revela un canal vaginal proximal y, posiblemente, hematocolpos. Esta interpretación errónea puede tener implicaciones iatrogénicas desafortunadas.

Una forma rara de agenesia mülleriana se asocia en las mujeres con virilización clínica con hiperandrogenemia y es causada por mutaciones en WNT4 (aplasia mülleriana e hiperandrogenismo) y generalmente se considera una entidad separada del síndrome MRKH.⁽⁵²⁾

En ocasiones la agenesia mülleriana se informa falsamente en mujeres 46XX y 45X con insuficiencia ovárica (disgenesia gonadal) y deficiencia de estrógenos. Sin embargo, en estas pacientes la exposición exógena a los estrógenos induce el desarrollo del útero, lo que sugiere ausencia de desarrollo uterino puberal y no agenesia. En general, las imágenes del útero prepuberal deben de interpretarse con cautela, debido al riesgo de falsas conclusiones positivas de agenesia o aplasia.⁽⁵³⁾

Varias características también se comparten con trastornos del desarrollo sexual en pacientes 46XY. El síndrome de insensibilidad completo a los andrógenos, también conocido como síndrome de Morris, es un trastorno ligado al cromosoma X que afecta genéticamente a los hombres 46XY, como causa de mutaciones hemicigóticas en el gen

receptor del andrógeno AR (síndrome de insensibilidad a los andrógenos). Estos pacientes tienen una apariencia femenina normal, vagina ciega, ausencia uterina y un desarrollo mamario, pero con escaso vello púbico en la pubertad.⁽⁵⁴⁾

También la deficiencia de 17-hidroxilasa o 17,20-liasa en mujeres 46XY causadas por mutaciones bialélicas en CYP17A1, puede incluir genitales externos normales y en ocasiones ambiguos, ausencia del útero y una vagina acortada debido a una incompleta masculinización (hiperplasia adrenal congénita). Si existe alguna duda al realizar estos diagnósticos diferenciales, resulta útil el análisis cromosómico, por lo que debe considerarse para poder distinguir este síndrome de los trastornos del desarrollo sexual 46XY.⁽⁵⁵⁾

4. Manejo terapéutico

Históricamente, la corrección mediante la creación de una neovagina funcional, en la agenesia vaginal del síndrome MRKH, ha sido un elemento distintivo del tratamiento de esta afección. Se han reportado diferentes modalidades terapéuticas para la construcción vaginal, ya sea por métodos quirúrgicos o no.

4.1. Tratamiento no quirúrgico

Desde el año 2002, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, por sus siglas en inglés), recomienda la terapia de dilatación como tratamiento de primera línea basado en la alta tasa de éxito general que oscila entre un 90 y un 96 %, al ser un procedimiento no invasivo, con una baja tasa de complicaciones y de bajo costo. Este tratamiento debe ser supervisado y seguido por un profesional de la salud con experiencia en esta terapia debido al riesgo de bajo cumplimiento con el uso de dilatadores.⁽⁵⁶⁾

Se recomienda reservar la cirugía para pacientes que experimentan fracaso con la terapia de dilatación y se hace énfasis en que el procedimiento quirúrgico aún requiere dilatación posquirúrgica para evitar estrecheces.⁽⁵⁷⁾

Callens y colaboradores también apoyan la terapia de dilatación como primera opción y sugieren, además, la vaginoplastia laparoscópica de Vecchietti como segunda línea terapéutica.⁽⁵⁸⁾

En cualquier opción de tratamiento lo más importante es realizar un exhaustivo asesoramiento sobre los resultados futuros y las posibles complicaciones, derivadas a partir de cualquier intento de construcción vaginal, aspecto fundamental para asegurar la plena madurez y motivación de las pacientes que van a ser sometidas a este régimen terapéutico. Por otro lado, es importante reconocer la opción de no tratamiento que, para

algunas pacientes, podría ser la elección correcta.

El método no invasivo más utilizado es la autodilatación, también conocido como el método de Frank, quien lo publicara por primera vez en 1938. En este procedimiento, los dilatadores progresivos se colocan manualmente en el vértice vaginal durante un espacio de tiempo de 10 a 30 minutos, de una a tres veces al día, y se va aumentando el nivel en cuanto a largo y ancho del dilatador. Este proceder demanda la presencia de un hoyuelo vaginal corto para iniciar y, generalmente, toma unos 6 meses para alcanzar el ancho y la profundidad funcional. ⁽⁵⁹⁾

Debe estar acompañado de asesoramiento completo para garantizar la preparación del paciente y las instrucciones sobre la técnica, siempre deben preceder al inicio de la dilatación. La educación terapéutica durante el tratamiento es fundamental para lograr el éxito, así como un seguimiento estricto para monitorear el progreso y brindar un buen apoyo y orientación.

Algunos de los inconvenientes que han sido identificados incluyen: calambres y fatiga del paciente, incomodidad, problemas de privacidad y falta de tiempo para dilatar diariamente.

Posteriormente, Ingram trató de encontrar soluciones a dichas molestias, utilizando el mismo peso del cuerpo y la gravedad de la paciente, lo cual ayudaría con la dilatación, y describió un método con dilatadores progresivamente crecientes adaptados a un asiento de bicicleta, sobre el que las pacientes ejercen presión perineal, sentándose e inclinándose ligeramente hacia adelante. Se les pide a los pacientes que hagan esto en intervalos de 15 a 30 minutos al menos dos horas por día. De manera similar al método de Frank, los dilatadores aumentan de tamaño progresivamente. ⁽⁶⁰⁾

Una opción no invasiva alternativa es la dilatación mediante el coito (método de d'Alborton), que se ha reportado con resultados favorables tanto anatómicos como funcionales, en comparación con la autodilatación y la cirugía. Este método, sin embargo, requiere una actividad coital regular con una pareja y, por lo tanto, este enfoque no es una opción adecuada para todas las pacientes. ⁽⁶¹⁾

Estos métodos basados en la dilatación del hoyuelo vaginal proporcionan a la vagina un revestimiento mucoso normal. Esto puede ser ventajoso en una situación de trasplante uterino, ya que esto implica una vagina con una microbiota vaginal normal, lo que puede ser importante para el éxito de la transferencia de embriones.

Entre las ventajas que ofrecen los métodos anteriormente descritos están el

hecho de que no se requiera hospitalización, el control adecuado de la paciente, la conveniencia en cuestiones de rentabilidad, así como el bajo índice de morbilidad y de complicaciones. Además, si estos métodos no resultaran del todo eficaces o si la paciente no pudiera realizar el tratamiento en su totalidad, también podría contar con la opción de la intervención quirúrgica.

El hecho de que la paciente se familiarice más con el uso de un molde se considera una ventaja, porque el molde también debe usarse extensamente después de la cirugía. También, se pueden evaluar las habilidades y la motivación de la paciente para usar un molde durante el período de dilatación; si una opción quirúrgica necesita ser considerada, la falta de cooperación postoperatoria de la paciente puede conducir al fracaso de casi cualquier terapia adicional.

Las principales desventajas de la terapia de dilatación son: el riesgo de cumplimiento inadecuado, especialmente en las pacientes más jóvenes, disponibilidad de tiempo necesario para la obtención de resultados satisfactorios, la incomodidad que experimentan algunas pacientes y un bajo riesgo de dilatación uretral.

Al evaluar las diferentes opciones terapéuticas de las pacientes, es importante destacar que no existe una solución rápida para obtener una vagina funcional y las modalidades quirúrgicas aún requieren de dilatación postoperatoria continua, ya sea por coito regular o dilatadores vaginales para asegurar un resultado satisfactorio a largo plazo.

A pesar de que la mayoría de las investigaciones realizadas a nivel internacional y las recomendaciones del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología sugieren la dilatación como la terapia de primera línea para la agenesia vaginal, esta opción aún no es aceptada por algunos expertos quirúrgicos. ⁽⁶²⁾

La rareza de este síndrome implica que la mayoría de los centros de tratamiento solo adquieren experiencia y, por lo tanto, preferencia por un solo procedimiento. Esto puede traer consigo sesgos en sus publicaciones, en lo que respecta a resultados y a complicaciones.

Además, la mayoría de los estudios difieren en términos de seguimiento y medición de resultados, existen pocos estudios comparativos de los procedimientos, los cuales generalmente concluyen que la dilatación no es inferior a la cirugía. Otra limitación común en la mayoría de los estudios previos es que están enfocados en el resultado anatómico (profundidad y ancho neovaginal), en lugar del resultado funcional

y la satisfacción de la paciente.

4.2. Tratamiento quirúrgico

Los diversos métodos quirúrgicos utilizados se dividen en dos subcategorías para facilitar su comprensión: de tracción y basados en injertos.

Un procedimiento quirúrgico alternativo es el laparoscópico de Vecchietti, donde la construcción vaginal consiste en la colocación de un dispositivo de tracción quirúrgica en la pared abdominal anterior con hilos subperitoneales adheridos a un molde en la vagina. La tensión se incrementa en el dispositivo para aumentar el estiramiento en la vagina cada dos días como paciente ambulatoria.^(63,64)

Después de obtener una longitud funcional de 7 a 8 cm, el cordón se retira y se utilizan dilatadores para mantener la longitud. Este enfoque utiliza métodos quirúrgicos para crear una vagina a través estiramiento del tejido, muy parecido a los métodos de Frank e Ingram, pero debido a que requiere una disección cuidadosa, solo se recomienda para tejido sin cirugía previa.⁽⁶⁵⁾

Los principales procedimientos quirúrgicos basados en injertos que se han utilizado para la creación de una neovagina son: Vaginoplastia de McIndoe (injerto de piel dividida que cubre un molde, colocada en la bolsa disecada entre el recto y la vejiga), vaginoplastia de Baldwin (injerto intestinal), vaginoplastia de Davydov (injerto peritoneal) y vulvavaginoplastia de Williams (colgajos de labios mayores). Recientemente, se han informado vaginoplastias utilizando tejido vulvar autólogo cultivado y se han sugerido biomateriales de ingeniería tisular.^(66, 67,68,69,70,71)

El procedimiento de Abbe-McIndoe es el más conocido entre estos procedimientos y utiliza un enfoque vaginal con una división injerto de tejido grueso tomado de la cara anterior del muslo o de la nalga. Luego, el injerto se coloca sobre un stent vaginal y se introduce en el espacio previamente disecado entre la vejiga y recto. El stent vaginal que sirve de molde para el injerto, permanece en su lugar durante los primeros 7 días postoperatorios. Después de la curación inicial de la cirugía, la paciente tiene una vagina funcional. Este abordaje requiere dilatación continua o frecuentes relaciones sexuales para prevenir la formación de estenosis.

Una interesante modificación del procedimiento McIndoe original ha sido notificado con el uso de autólogos vaginales cultivados in vitro de tejido vaginal, luego se realiza la neovaginoplastia con tejido vaginal autólogo como material de injerto. En un informe de 23 casos, todas las pacientes completaron el cuestionario del Índice de

Función Sexual Femenina a los 12 meses después de la cirugía, con puntajes consistentes con una calidad de vida sexual satisfactoria. Hay investigaciones prometedoras en curso sobre el desarrollo de líneas celulares autólogas derivadas de la mucosa vaginal, para trasplante autólogo en el tratamiento de pacientes con agenesia vaginal.

La vaginoplastia intestinal se puede realizar utilizando un segmento de colon sigmoide, íleon o yeyuno. Con este enfoque, hay un bajo riesgo de contracción del tejido y poca necesidad de dilatación vaginal a largo plazo. El tejido produce «lubricación»; sin embargo, la descarga a veces puede ser excesiva. La recolección del segmento de intestino, por lo general, requiere de una laparotomía; aunque los enfoques laparoscópicos han sido reportados con resección intestinal y anastomosis que puede asociarse con una mayor morbilidad.

El procedimiento de Davydov se basa en la epitelización de la vagina usando una técnica de injerto peritoneal autólogo. El concepto fue descrito por primera vez por Ott en 1897, pero sufrió varias modificaciones, incluido el uso de la laparoscopia. Para la disección y movilización del peritoneo del saco de Douglas. A nivel vaginal, se crea un espacio similar al de los otros procedimientos de injerto, hasta que el peritoneo se alcance. Luego se abre el saco peritoneal movilizado hacia abajo para conectar con el epitelio vaginal.

Finalmente, el peritoneo se cierra a nivel abdominal sobre un orificio vaginal, y el stent permanece colocado durante siete días. El postoperatorio es similar a las otras técnicas de injerto, que requieren un uso regular de dilatadores vaginales para prevenir la obliteración.

Una revisión reciente de los resultados a largo plazo de este enfoque en una comparación con el tratamiento no quirúrgico de Frank mostró que la mayoría de las complicaciones son las comunes al abordaje quirúrgico como lesión rectal y obliteración de la neovagina. ^(72,73,74)

En uno de los pocos ensayos controlados aleatorios prospectivos comparando diferentes técnicas, se encontró que, aunque tanto el injerto intestinal como el procedimiento de Davydov logran una longitud vaginal similar, este último se asocia con menos incomodidad y menos quejas de secreción vaginal que el procedimiento de injerto intestinal.

Callens y colaboradores realizaron una revisión bibliográfica exhaustiva, sobre

el manejo de la agenesia vaginal. En general, las desventajas de los métodos quirúrgicos son la invasividad, el riesgo anestésico, el riesgo de estenosis neovaginales que requieren dilatación postquirúrgica, así como las complicaciones específicas relacionadas con diferentes tejidos del injerto.⁽⁷⁵⁾

La decisión del método quirúrgico a emplear suele basarse en la experiencia y preferencia personal del cirujano. De modo que es menester buscar en primera instancia la referencia a centros hospitalarios que cuenten con especialistas experimentados en esta área, teniendo en cuenta que la cirugía primaria suele tener mayores probabilidades de éxito. Múltiples estudios han demostrado que las cirugías subsiguientes aumentaron la posibilidad de morbilidad operatoria con lesión de los órganos circundantes y funcionamiento deficiente resultante. Curiosamente, los resultados del tratamiento quirúrgico no muestran cambios con el uso previo de técnicas no quirúrgicas o intento de coito.

5. Infertilidad y trasplante de útero

Las mujeres con Síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser pertenecen al grupo de mujeres con infertilidad por factor uterino absoluto (AUFI, por sus siglas en inglés), que comprende aquellas pacientes con ausencia anatómica del útero o presencia de un útero no funcional, en términos de implantar un embrión y llevar un embarazo.

Otras afecciones que pertenecen a este grupo involucran a las mujeres histerectomizadas durante su vida fértil debido a malignidad (principalmente cáncer de cuello uterino), con enfermedad benigna (leiomioma) o a aquellas que se han sometido a un procedimiento para salvar su vida debido a una hemorragia obstétrica masiva.

Las opciones de maternidad para mujeres con este síndrome y otras causas de infertilidad por factor uterino absoluto han sido abordadas tradicionalmente con la adopción legal. Desde mediados de la década de 1990, la subrogación gestacional (GS, por sus siglas en inglés) ha sido una alternativa para ganar la maternidad genética y, después de la adopción de la madre que da a luz, también la maternidad legal.^(76,77)

En este procedimiento, la fertilización in vitro se realiza primero con ovocitos de la mujer con este síndrome y el espermatozoide de su pareja. Luego se coloca un embrión dentro del útero de otra mujer —la gestante sustituta portadora—. Este acuerdo puede ser comercial o altruista (típicamente con una estrecha pariente (madre, hermana) como portadora) dependiendo de la jurisdicción en el país o estado específico, como los que se realizan en California, con carácter principalmente comercial, y Canadá

exclusivamente altruista.⁽⁷⁸⁾

La subrogación gestacional no está permitida en los países nórdicos y en muchas otras partes del mundo las razones se basan en concepciones éticas, religiosas, legales o una combinación de ellas. Sin embargo, se conoce que muchas mujeres con este síndrome, residentes en países que no aprueban este procedimiento, se someten al mismo a pesar de tales restricciones. Se estima que entre los principales países que facilitan el turismo reproductivo están EE. UU, Ucrania, Georgia y la India.⁽⁷⁹⁾

El trasplante de útero se ha convertido actualmente en el primer tratamiento verdadero de infertilidad para mujeres con MRKH, al asignarles una completa maternidad gestacional, genética y legal.

A través de una investigación basada en animales y continuas discusiones éticas, en Suecia, un equipo experimentado optimizó la técnica quirúrgica, la inmunosupresión para el injerto uterino, el diagnóstico del rechazo, y aseguró el desarrollo normal de la descendencia a partir de un trasplante alogénico,

La cirugía de trasplante uterino en las mujeres MRKH se realiza, generalmente, mediante una incisión en la línea media subumbilical. La bóveda vaginal se separa de la vejiga y el recto por disección, lo cual es posible a través de la escisión del remanente uterino en la línea media. Luego se disecan las arterias y venas ilíacas externas y se limpian de tejido circundante para permitir la anastomosis.

Bränn ström y su equipo suelen colocar también suturas de fijación a los ligamentos sacrouterinos, a los redondos y a los cardinales. Luego, el útero enfriado y enrojecido se coloca desde la mesa trasera hacia la pelvis. Seguidamente, se realizan anastomosis terminolaterales con el segmento ilíaco interno en los vasos uterinos del injerto a los vasos ilíacos externos del receptor. Después de la reperusión, la vagina se abre para realizar anastomosis vaginal de extremo a extremo, a la que sigue la fijación del útero a los ligamentos.⁽⁸⁰⁾

La inmunosupresión utilizada para las pacientes trasplantadas es la terapia de inducción estándar, similar a la que se emplea para el trasplante de riñón. El pilar de la inmunosupresión de mantenimiento se basa en las propiedades del fármaco Tacrolimus, inhibidor de la calcineurina.

En el futuro, es probable que la cirugía mínimamente invasiva por laparoscopia asistida por robot sea el enfoque principal para la cirugía del donante vivo y para la cirugía del receptor del trasplante. Esta perspectiva ofrecerá numerosas ventajas para las

pacientes, pues sufrirán menos trauma tisular, con posibilidad de reducir la duración de la estancia hospitalaria a 1 o 2 días y la baja por enfermedad a 1 o 2 semanas.^(81,82)

Es importante señalar que, a pesar de que el trasplante uterino aún se encuentra en etapa de fase experimental humana, el procedimiento ha demostrado ser un tratamiento de fertilidad efectivo con una tasa de bebés para llevar a casa superior al 80 %, en pacientes con supervivencia del injerto de más de seis meses después del procedimiento.

Otro aspecto esencial del trasplante, en comparación con aquellos que utilizan otros órganos sólidos, es que resulta el primer trasplante efímero donde la inmunosupresión es sólo por un tiempo restringido, y la medicación se puede retirar cuando se extrae el injerto. Generalmente, esto se logra dentro de los cinco años, cuando la mujer trasplantada ha dado a luz al número deseado de niños.

Por lo tanto, los efectos secundarios negativos a largo plazo de inhibidores de la calcineurina, como la nefrotoxicidad, pueden ser evitados. Esto es importante en el contexto del síndrome MRKH, donde varios pacientes presentan insuficiencia renal única.

6. Problemas psicológicos y psicosexuales

El diagnóstico de este síndrome puede tener un gran impacto psicológico y/o psicosexual y constituye un sello distintivo del mismo. Por tal motivo, se hace necesario un manejo adecuado, lo cual implica el apoyo a la salud mental de la paciente al momento del diagnóstico inicial y en su vida futura.

Inicialmente, muchas pacientes enfrentan problemas abrumadores con respecto a la identidad, sexualidad e infertilidad, por lo que es de suma importancia el asesoramiento especializado

Por lo general, el diagnóstico se realiza durante la adolescencia que constituye un período de vulnerabilidad y desarrollo físico/emocional sensible, lo que impone aún más el cuidado y la conciencia del equipo de salud tratante hacia las emociones, reacciones y estrategias de afrontamiento de las pacientes.

Además, es importante conocer los posibles aspectos culturales y su influencia en las reacciones al diagnóstico de las pacientes y sus familiares y parejas.

El conocimiento de los aspectos psicológicos de este síndrome sigue siendo limitado. Los distintos estudios han coincidido en la presencia de niveles altos de malestar psicológico en las pacientes en comparación con los de mujeres sin esta

afección.

La mayoría de las investigaciones se han centrado en la función sexual y el bienestar, utilizando pruebas cuantitativas como el Índice de Funcionamiento Sexual Femenino (FSFI, por sus siglas en inglés) y la Escala Revisada de Angustia Sexual Femenina (FSDS-R, por sus siglas en inglés), con el fin de medir el resultado funcional después la terapia neovaginal. ^(83,84,85)

Otros estudios también se han centrado en síntomas psicológicos/psiquiátricos específicos tales como autoestima, depresión y ansiedad. Bargiel-Matusiewicz y colaboradores reportaron un gran índice de neuroticismo después del diagnóstico, así como bajo nivel de afrontamiento centrado en el problema. ⁽⁸⁶⁾

Asimismo, se han reportado dos estudios cualitativos sobre cuestiones psicológicas en este síndrome, que han proporcionado las vivencias experimentadas por estas pacientes. Ernst y colaboradores informaron que las principales barreras están relacionadas con las emociones al recibir el diagnóstico y su impacto en la vida. Patterson y colaboradores identificaron cuatro temas principales: la independencia obstaculizada en relación con la participación de la madre en los cuidados, los sentimientos de ser diferentes, las dificultades para manejar la intimidad y la amenaza a la identidad femenina. ^(87,88)

La sexualidad y la actividad sexual son conceptos complejos que debe evaluarse en los sentidos más amplios y no limitarlos a la capacidad mecánica de las relaciones sexuales con penetración.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) sugiere un enfoque holístico que describe la sexualidad en términos biopsicosociales. Sobre este punto de vista, es importante reconocer las posibilidades y habilidades de la paciente para alcanzar buena autoestima y bienestar, establecer relaciones sexuales, y empoderarse con capacidades de afrontamiento para hacer frente a los desafíos psicosexuales derivados de esta afección.

Sin duda, proporcionar asesoramiento y apoyo adecuados a estas pacientes constituye un desafío para cualquier profesional de la salud, por lo que es crucial remitirlas a expertos en malformaciones genitales y/o trastornos del desarrollo sexual, sexólogos o psicólogos y grupos de apoyo.

7. Conclusiones

El cuidado de las pacientes con síndrome MRKH es complejo y requiere un

enfoque multidisciplinario centrado en el caso en particular, que aborda en conjunto temas ginecológicos, sexuales, psicológicos y de fertilidad.

Durante la última década, se han reportado avances investigativos exitosos que apuestan por la creación de una neovagina, ya sea con dilataciones vaginales no invasivas, recomendadas como terapia de primera línea, o por cirugía. Dichas investigaciones concuerdan en el alto nivel de complejidad de las vías genéticas implicadas durante el desarrollo embriogenético del conducto mülleriano.

Este síndrome implica infertilidad por factor uterino absoluto, cuyas opciones terapéuticas principales son la fertilización in vitro utilizando ovocitos autólogos y una portadora gestacional sustituta, así como el trasplante de útero para lograr la maternidad biológica.

El impacto psicosexual que implica el síndrome de Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser requiere de educación terapéutica y de asesoramiento psicológico continuo.

8. Referencias Bibliográficas

1. Mayer CAJ. Ueber Verdoppelungen des Uterus und ihre Arten, nebst Bemerkungen über Hasenscharte und Wolfsrachen. J Chir Auger. 1829;13:525–64. <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/42015>
2. Rokitansky KF. Ueber die sogenannten Verdoppelungen des Uterus. Med Jahrbücher des kaiserl königl österreichischen Staates. 1838;26:39–77.
3. Küster H. Uterus bipartitus solidus rudimentarius cum vagina solida. Z Geburtshilfe Gynäkol. 1910;67:692–718. <https://europepmc.org/article/MED/13712323>
4. Hauser GA, Schreiner WE. Mayer-Rokitansky-Kuester syndrome. Rudimentary solid bipartite uterus with solid vagina. Schweiz Med Wochenschr. 1961;91: 381–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13712324>
5. Realdus Columbus M. De Re Anatomica, libri XV. Paris: Andream Wechelum. 1562. https://books.google.dk/books/about/Realdi_Columbi_Cremonensis_De_re_anatomi.html?id=wE6poAEACAAJ&redir_esc=y
6. Schmid-Tannwald I, Hauser GA. Atypical forms of the Mayer-RokitanskyKuster-syndrom (author's transl). Geburtshilfe Frauenheilkd. 1977;37:386–92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/873160>
7. Aittomäki K, Eroila H, Kajanoja P. A population-based study of the incidence of Mullerian aplasia in Finland. Fertil Steril. 2001;76:624–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11570363>
8. Herlin M, Bjørn A-MB, Rasmussen M, Trolle B, Petersen MB. Prevalence and patient characteristics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a nationwide registry-based study. Hum Reprod. 2016;31:2384–90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27609979>

9. Cunha GR, Robboy SJ, Kurita T, Isaacson D, Shen J, Cao M, et al. Development of the human female reproductive tract. Differentiation. 2018;103:46–65. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30236463>
10. Williams LS, Demir Eksi D, Shen Y, Lossie AC, Chorich LP, Sullivan ME, et al. Genetic analysis of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in a large cohort of families. Fertil Steril. 2017;108:145–51 e2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28600106>
11. Guerrier D, Mouchel T, Pasquier L, Pellerin I. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome (congenital absence of uterus and vagina)--phenotypic manifestations and genetic approaches. J Negat Results Biomed. 2006 Jan 27;5:1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1368996>
12. Triantafyllidi VE, Mavrogianni D, Kalampalikis A, Litos M, Roidi S, Michala L. Identification of Genetic Causes in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) Syndrome: A Systematic Review of the Literature. Children (Basel). 2022 Jun 27;9(7):961. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9322756>
13. Philibert P, Biason-Lauber A, Gueorguieva I, Stuckens C, Pienkowski C, Lebon-Labich B, et al. Molecular analysis of WNT4 gene in four adolescent girls with mullerian duct abnormality and hyperandrogenism (atypical Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome). Fertil Steril. 2011;95:2683–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21377155>
14. Ma W, Li Y, Wang M, Li H, Su T, Li Y, et al. Associations of polymorphisms in WNT9B and PBX1 with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome in Chinese Han. PLoS One. 2015;10:e0130202. <https://europepmc.org/article/PMC/PMC4468103>
15. Waschke DE, Tewes AC, Romer T, Hucke J, Kapczuk K, Schippert C, et al. Mutations in WNT9B are associated with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Clin Genet. 2016;89:590–6. <https://europepmc.org/article/MED/26610373>
16. Pan H-X, Luo G-N, Wan S-Q, Qin C-L, Tang J, Zhang M, et al. Detection of de novo genetic variants in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome by whole genome sequencing. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. 2019;4: 100089. <https://europepmc.org/article/PMC/PMC6728744>
17. Chen MJ, Wei SY, Yang WS, Wu TT, Li HY, Ho HN, et al. Concurrent exometargeted next-generation sequencing and single nucleotide polymorphism array to identify the causative genetic aberrations of isolated Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Hum Reprod. 2015;30:1732–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25924657>
18. Peters HE, Johnson BN, Ehli EA, Micha D, Verhoeven MO, Davies GE, et al. Low prevalence of male microchimerism in women with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Hum Reprod. 2019;34:1117–25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111890>
19. Hinkes B, Hilgers KF, Bolz HJ, Goppelt-Strube M, Amann K, Nagl S, et al. A complex microdeletion 17q12 phenotype in a patient with recurrent de novo

- membranous nephropathy. BMC Nephrol. 2012;13:27.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22583611>
20. Takahashi K, Hayano T, Sugimoto R, Kashiwagi H, Shinoda M, Nishijima Y, et al. Exome and copy number variation analyses of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Hum Genome Var. 2018;5:27. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30302266>
21. Demir Eksi D, Shen Y, Erman M, Chorich LP, Sullivan ME, Bilekdemir M, et al. Copy number variation and regions of homozygosity analysis in patients with Mullerian aplasia. Mol Cytogenet. 2018;11:13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29434669>
22. Sandbacka M, Laivuori H, Freitas E, Halttunen M, Jokimaa V, Morin-Papunen L, et al. TBX6, LHX1 and copy number variations in the complex genetics of Mullerian aplasia. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:125. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23954021>
23. Backhouse B, Hanna C, Robevska G, van den Bergen J, Pelosi E, Simons C, et al. Identification of candidate genes for Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome using genomic approaches. Sex Dev. 2019;13:26–34. <https://doi.org/10.1159/000494896>
24. Ledig S, Brucker S, Barresi G, Schomburg J, Rall K, Wieacker P. Frame shift mutation of LHX1 is associated with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome. Hum Reprod. 2012;27:2872–5. <https://academic.oup.com/humrep/article/27/9/2872/625703>
25. Oram RA, Edghill EL, Blackman J, Taylor MJO, Kay T, Flanagan SE, et al. Mutations in the hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF1B) gene are common with combined uterine and renal malformations but are not found with isolated uterine malformations. Am J Obstet Gynecol. 2010;203: 364 e1–5. www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0002937810006095
26. Tewes AC, Rall KK, Romer T, Huckle J, Kapczuk K, Brucker S, et al. Variations in RBM8A and TBX6 are associated with disorders of the mullerian ducts. Fertil Steril. 2015;103:1313–8. <https://europepmc.org/article/MED/25813282>
27. Tewes A-C, Huckle J, Romer T, Kapczuk K, Schippert C, Hillemanns P, et al. Sequence variants in TBX6 are associated with disorders of the Mullerian ducts: an update. Sex Dev. 2019;13:35–40. <https://europepmc.org/article/MED/30739119>
28. Herlin MK, Le VQ, Højland AT, Ernst A, Okkels H, Petersen AC, et al. Whole-exome sequencing identifies a GREB1L variant in a three-generation family with Müllerian and renal agenesis: a novel candidate gene in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. A case report. Hum Reprod. 2019;34:1838–46. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424080>
29. De Tomasi L, David P, Humbert C, Silbermann F, Arrondel C, Tores F, et al. Mutations in GREB1L cause bilateral kidney agenesis in humans and mice. Am J Hum Genet. 2017;101:803–14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29100091>
30. Jacquinet A, Boujemla B, Fasquelle C, Thiry J, Josse C, Lumaka A, et al. GREB1L variants in familial and sporadic hereditary urogenital adysplasia and Mayer-

- Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Clin Genet. 2020;98:126–37.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32378186>
31. Sanna-Cherchi S, Khan K, Westland R, Krithivasan P, Fievet L, Rasouly HM, et al. Exome-wide association study identifies GREB1L mutations in congenital kidney malformations. Am J Hum Genet. 2017;101:789–802.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29100090>
32. Kapczuk K, Iwaniec K, Friebe Z, Kedzia W. Congenital malformations and other comorbidities in 125 women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;207:45–9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825026>
33. Howard LA, Mancuso AC, Ryan GL. Mullerian aplasia with severe Hematometra: a case report of diagnosis and management in a low resource setting. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2019;32:189–92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30471353>
34. Konrad L, Dietze R, Kudipudi PK, Horne F, Meinhold-Heerlein I. Endometriosis in MRKH cases as a proof for the Coelomic metaplasia hypothesis? Reproduction. 2019;158:R41–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30978694>
35. Tong J, Zhu L, Chen N, Lang J. Endometriosis in association with Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome. Fertil Steril. 2014;102:790–4.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25044087>
36. Blontzos N, Iavazzo C, Vorgias G, Kalinoglou N. Leiomyoma development in Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a case report and a narrative review of the literature. Obstet Gynecol Sci. 2019;62:294–7.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31338349>
37. Chun S, Kim YM, Ji YI. Uterine adenomyosis which developed from hypoplastic uterus in postmenopausal woman with mayer-rokitansky-kuster-hauser syndrome: a case report. J Menopausal Med. 2013 Dec; 19(3): 135–8.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4217560>
38. Mohanty HS, Shirodkar K, Patil AR, Rojed N, Mallarajapatna G, Nandikoor S. A rare case of adult ovarian hernia in MRKH syndrome. BJR Case Rep. 2017;3: 20160080. <https://europepmc.org/article/MED/30363252>
39. Kapczuk K, Iwaniec K, Friebe Z, Kedzia W. Congenital malformations and other comorbidities in 125 women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;207:45–9.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27825026>
40. Liang G, Xia W, Liang Y, Zhu Q, Zou L, Zhang J, Jiang H. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome with rare findings of inferior crossed-fused renal ectopia and Gartner's duct cyst: a video case report. Fertil Steril. 2021 Feb;115(2):525–527.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069370>
41. Loganathan AK, Bal HS. Crossed fused renal ectopia in children: a review of clinical profile, surgical challenges, and outcome. J Pediatr Urol. 2019;15: 315–21.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31331806>

42. Deng S, He Y, Chen N, Zhu L. Spectrum of type I and type II syndromes and associated malformations in Chinese patients with Mayer-Rokitansky-KusterHauser syndrome: a retrospective analysis of 274 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2019;32:284–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114439>
43. Pan H-X, Luo G-N. Phenotypic and clinical aspects of Mayer-RokitanskyKuster-Hauser syndrome in a Chinese population: an analysis of 594 patients. *Fertil Steril.* 2016;106:1190–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349924>
44. Fontana L, Gentilin B, Fedele L, Gervasini C, Miozzo M. Genetics of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Clin Genet.* 2017 Feb;91(2):233-246. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27716927>
45. Strübbe EH, Cremers CW, Willemsen WN, Rolland R, Thijn CJ. The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome without and with associated features: two separate entities? *Clin Dysmorphol.* 1994 Jul;3(3):192-9. PMID: 7981853. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7981853>
46. Bjørsum-Meyer T, Herlin M, Qvist N, Petersen MB. Vertebral defect, anal atresia, cardiac defect, tracheoesophageal fistula/esophageal atresia, renal defect, and limb defect association with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome in co-occurrence: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep.* 2016;10:374. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28003020>
47. Cekdemir YE, Mutlu U, Acar D, Altay C, Secil M, Dogan OE. The accuracy of three-dimensional ultrasonography in the diagnosis of Müllerian duct anomalies and its concordance with magnetic resonance imaging. *J Obstet Gynaecol.* 2022 Jan;42(1):67-73. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33938374>
48. Wang Y, He Y-L, Yuan L, Yu J-C, Xue H-D, Jin Z-Y. Typical and atypical pelvic MRI characteristics of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a comprehensive analysis of 201 patients. *Eur Radiol.* 2020;30:4014–22. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32140817>
49. Preibsch H, Rall K, Wietek BM, Brucker SY, Staebler A, Claussen CD, et al. Clinical value of magnetic resonance imaging in patients with MayerRokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome: diagnosis of associated malformations, uterine rudiments and intrauterine endometrium. *Eur Radiol.* 2014;24:1621–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24737529>
50. Kim DY, Nam G, Lee SR, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Congenital Obstructive Müllerian Anomaly: The Pitfalls of a Magnetic Resonance Imaging-Based Diagnosis and the Importance of Intraoperative Biopsy. *J Clin Med.* 2021 May 29;10(11):2414. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34072446>
51. Fedele L, Bianchi S, Frontino G, Ciappina N, Fontana E, Borruto F. Laparoscopic findings and pelvic anatomy in Mayer-Rokitansky-KusterHauser syndrome. *Obstet Gynecol.* 2007;109:1111–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17470591>
52. Hall-Craggs MA, Williams CE, Pattison SH, Kirkham AP, Creighton SM. MayerRokitansky-Kuster-Hauser syndrome: diagnosis with MR imaging. *Radiology.* 2013;269:787–92. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23942608>

53. Miao Y, Wen J, Huang L, Wu J, Zhao Z. Diagnosis and Management of Ovarian Tumor in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome. *Biomed Res Int*. 2018;2018:2369430. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29721502>
54. Rall K, Eisenbeis S, Henninger V, Henes M, Wallwiener D, Bonin M, et al. Typical and atypical associated findings in a group of 346 patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2015;28:362–8. <https://europepmc.org/article/MED/26148785>
55. Henes M, Jurow L, Peter A, Schoenfish B, Taran FA, Huebner M, et al. Hyperandrogenemia and ovarian reserve in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome type 1 and 2: potential influences on ovarian stimulation. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;297:513–20. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29177592>
56. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG committee opinion. Nonsurgical diagnosis and management of vaginal agenesis. Number 274, July 2002. Committee on Adolescent Health Care. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Nov;79(2):167-70. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12481754>
57. Dural Ö, Poyrazoğlu Ş. Conservative Management of Vaginal Hypoplasia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Feb 6; 12 (Suppl 1): 50-52. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7053442>
58. Callens N, De Cuypere G, De Sutter P, Monstrey S, Weyers S, Hoebeke P, et al. An update on surgical and non-surgical treatments for vaginal hypoplasia. *Hum Reprod Updat*. 2014;20:775–801 A. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24899229>
59. Frank R. The formation of an artificial vagina without operation. *Am J Obs Gynecol*. 1938;35:1053–5. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937838904004>
60. Hayashida SA, Soares JMJ, Costa EMF, da Fonseca AM, Maciel GAR, Mendonça BB, et al. The clinical, structural, and biological features of neovaginas: a comparison of the Frank and the McIndoe techniques. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;186:12–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25597885>
61. D'Alborton A, Santi F. Formation of a neovagina by coitus. *Obstet Gynecol*. 1972;40:763–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5083228>
62. ACOG Committee Opinion No. 728: Mullerian Agenesis: Diagnosis, Management, And Treatment. *Obstet Gynecol*. 2018;131:e35–42. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266078>
63. 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 Jun;5(2):e106-e113. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28274598>
64. Yang X, Liang J, Li W, Chen B, Sun X, Xie Z. Modified Vecchietti vaginoplasty using self-made single-port laparoscopy in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Fertil Steril*. 2021 Jul;116(1):266-268. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33461758>

65. Zhang C, Zhang F, Wang X, Zhang S. Retrospective comparative cohort study of neovagina creation by modified Vecchietti-laparoendoscopic single-site surgery for Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Ann Transl Med.* 2022 Oct;10(19):1063. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36330406>
66. Willemsen WN, Kluivers KB. Long-term results of vaginal construction with the use of Frank dilation and a peritoneal graft (Davydov procedure) in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster syndrome. *Fertil Steril.* 2015;103:220–7 e1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25455533>
67. Davydov S. Colpopoiesis from the peritoneum of the ueterorectal space. *Obstet Gynecol.* 1969;12:255–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5381096>
68. Williams EA. Congenital absence of the vagina: a simple operation for its relief. *J Obstet Gynaecol Br Commonw.* 1964;71:511–2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14197111>
69. Creatsas G, Deligeoroglou E, Christopoulos P. Creation of a neovagina after Creatsas modification of Williams vaginoplasty for the treatment of 200 patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Fertil Steril.* 2010; 94:1848–52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19939365>
70. Baldwin J. Formation of an artificial vagina by intestinal transplantation. *Ann Surg.* 1904;40:398–403. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17861520>
71. Cao L, Wang Y, Li Y, Xu H. Prospective randomized comparison of laparoscopic peritoneal vaginoplasty with laparoscopic sigmoid vaginoplasty for treating congenital vaginal agenesis. *Int Urogynecol J.* 2013;24:1173–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23203401>
72. Sabatucci I, Palaia I, Marchese C, Muzii L, Della MC, Giorgini M, et al. Treatment of the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome with autologous in vitro cultured vaginal tissue: descriptive study of long-term results and patient outcomes. *BJOG.* 2019;126:123–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30230668>
73. Ding J-X, Chen L, Zhang X, Zhang Y, Hua K-Q. Sexual and functional outcomes of vaginoplasty using acellular porcine small intestinal submucosa graft or laparoscopic peritoneal vaginoplasty: a comparative study. *Hum Reprod.* 2015;30:581–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25596187>
74. Kang J, Chen N, Song S, Zhang Y, Ma C, Ma Y, et al. Sexual function and quality of life after the creation of a neovagina in women with MayerRokitansky-Küster-Hauser syndrome: comparison of vaginal dilation and surgical procedures. *Fertil Steril.* 2020;113:1024–31. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32386614>
75. Callens N, De Cuypere G, Wolffenbuttel KP, Beerendonk CCM, van der Zwan YG, van den Berg M, et al. Long-term psychosexual and anatomical outcome after vaginal dilation or vaginoplasty: a comparative study. *J Sex Med.* 2012;9:1842–51. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22549010>
76. White PM. Commercialization, altruism, clinical practice: seeking explanation for similarities and differences in Californian and Canadian gestational surrogacy outcomes. *Womens Health Issues.* 2018;28:239–50.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29530381>

77. Friedler S, Grin L, Liberti G, Saar-Ryss B, Rabinson Y, Meltzer S. The reproductive potential of patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome using gestational surrogacy: a systematic review. *Reprod BioMed Online*. 2016;32:54–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26626805>
78. Hodson N, Townley L, Earp BD. Removing harmful options: the law and ethics of international commercial surrogacy. *Med Law Rev*. 2019;27:597–622. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31867634>
79. Saran J, Padubidri JR. New laws ban commercial surrogacy in India. *Med Leg J*. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32216696/>.
80. Brännström M, Bokström H, Dahm-Kähler P, Diaz-Garcia C, Ekberg J, Enskog A, et al. One uterus bridging three generations: first live birth after mother-to-daughter uterus transplantation. *Fertil Steril*. 2016;106:261–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27125227>
81. Dear J, Creighton SM, Conway GS, Williams L, Liao L-M. Sexual experience before treatment for vaginal agenesis: a retrospective review of 137 women. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2019;32:300–4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30582973>
82. 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;17:1628–36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27868389>
83. Song S, Chen N, Duan Y-P, Kang J, Deng S, Pan H-X, et al. Anxiety symptoms in patients with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a cross-sectional study. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133:388–94. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31977552>
84. Facchin F, Francini F, Ravani S, Restelli E, Gramegna MG, Vercellini P, et al. Psychological impact and health-related quality-of-life outcomes of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: a systematic review and narrative synthesis. *J Health Psychol*. 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31960723>
85. Berglund A, Burt E, Cameron-Pimblett A, Davies MC, Conway GS. A critical assessment of case reports describing absent uterus in subjects with oestrogen deficiency. *Clin Endocrinol*. 2019;90:822–6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30820975>
86. Bargiel-Matusiewicz K, Kroemeke A. Personality traits and coping styles in women with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome. *Arch Med Sci*. 2015; 11:1244–9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26788086>
87. Ernst ME, Sandberg DE, Keegan C, Quint EH, Lossie AC, Yashar BM. The lived experience of MRKH: sharing health information with peers. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29:154–8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26453829>
88. Patterson CJ, Crawford R, Jahoda A. Exploring the psychological impact of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome on young women: an interpretative phenomenological analysis. *J Health Psychol*. 2016;21:1228–40.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25293965>