

Medfødte uterine malformationer og betydning for fertilitet og graviditet

Nanna Mørk, Finn Friis Lauszus & Rubab Hassan Agha Krogh

STATUSARTIKEL

Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Hospitalsenheden Vest, Herning Sygehus

Ugeskr Læger
2018;180:V02180149

Medfødte uterus misdannelser ses hos op mod 10% af alle kvinder og kan resultere i underlivssmerter, infertilitet og graviditetskomplikationer, men tilstanden er asymptomatisk hos mange [1, 2].

Medfødte uterus malformationer skyldes abnorm anlæggelse, fusion eller kanalisering af de müllerske gange, der i embryonalstadiet danner de indre kvindelige kønsorganer. Årsagen til misdannelsen formodes i de fleste tilfælde at være multifaktoriel. Kvinderne med misdannelsen har hyppigst normal karyotype 46 XX, og der er ikke fundet et direkte nedarvningsmønster [3].

Fokus for denne artikel vil være på de grader af misdannelse, hvor kvinden stadig har et reproduktivt potentiale, hvorfor manglende bilateral anlæggelse af de müllerske gange, hvilket fører til uterusagenesi, ikke bliver nævnt yderligere.

KLINISK KLASSEKATION

Medfødte uterus malformationer har ingen universelt anerkendt klinisk klassifikation, men nedenfor følger en kort beskrivelse af misdannelserne ud fra defekttypen [3] med udgangspunkt i klassifikationen fra American Fertility Society (1988) (Figur 1) [4].

Hvis kun den ene af de müllerske gange udvikles korrekt, vil det resultere i en uterus unicornis. Kvinden vil enten have et rudimentært horn eller agenesi af hornet i den kontralaterale side (Figur 1B). Ved manglende fusion af de müllerske gange dannes der en uterus bicornis, som ved komplet manglende fusion af proksimale og distale gange resulterer i uterus didelphys med to cervices og oftest en dobbelt vagina (Figur 1C). Uterus bicornis opstår ved manglende proksimal fusion og består kun af én cervix og én vagina (Figur 1D) [5]. Ved manglende absorption af den mid-

terste del af de müllerske gange vil der opstå en uterus septus med delvist eller komplet septum (Figur 1E + Figur F). Uterus arcuatus (Figur 1G) er en mild absorptionsdefekt, hvor en lille del af fundus (< 1 cm) buler ned i uterus kaviteten [6]. Denne defekt er formentlig den hyppigst forekommende [2, 7], og det diskuteres stadig, om denne anomali skal betragtes som en normalvariant [8].

DIAGNOSTIK

De fleste tilfælde bliver diagnosticeret, når kvinden kommer til fertilitetsudredning, udredes for gentagne spontane aborter eller som et tilfældigt fund ved ultralydskanning under graviditeten og ved graviditetskomplikationer forårsaget af misdannelsen [1]. Sjældnere stilles diagnosen i forbindelse med udredning for underlivssmerter, der oftest er forårsaget af afløbshindring fra et ikkekommunikerende rudimentært horn [9].

I den gynækologiske udredning af kvinder er todimensionel transvaginal ultralydsundersøgelse (2D-TUL) standard, men i flere studier har man påvist, at sensitiviteten af 2D-TUL er for lav til korrekt diagnosticering af uterus malformationerne og afhænger af den enkelte klinikers erfaring med ultralydskanning [10, 11].

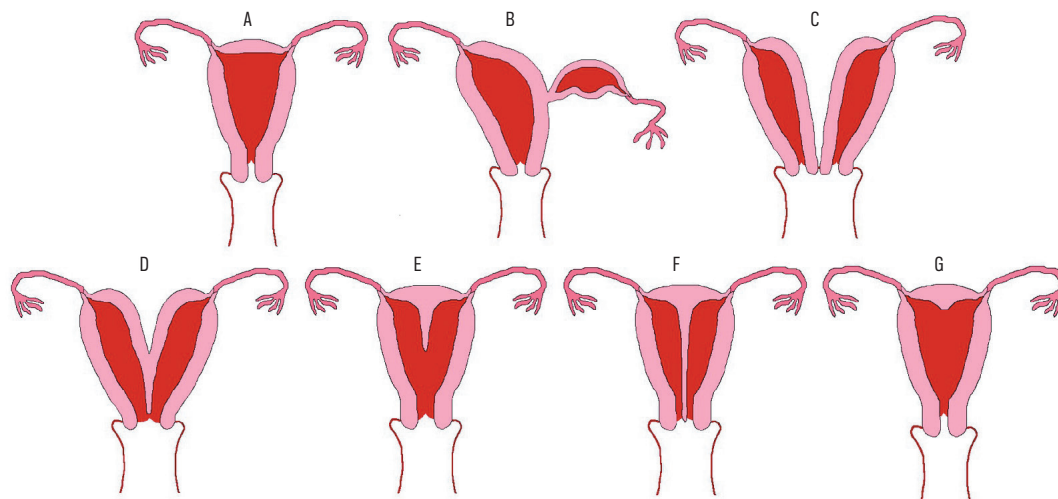
Den optimale undersøgelsesteknik til diagnostik af uterus malformationer diskuteres stadig. Guldstandard for diagnosen er kombinationen af hysteroskopi og laparaskopi til vurdering af både den ydre og den indre form af uterus, men mindre invasive metoder har vist sig at være ligeværdige [11]. Således har tredimensionel transvaginal ultralydsundersøgelse (3D-TUL) alene eller i kombination med saltvandsinfusion en diagnostisk sensitivitet på 97-100% for uterus bicornis, uterus septus og uterus arcuatus sammenlignet med hysteroskopi og laparaskopi. I dette studie inkluderede man kun kvinder, der havde infertilitet eller havde haft gentagne aborter og en formodet uterus malformation [10]. MR-skanning af uterus er ligeledes et godt diagnostisk redskab med en sensitivitet på 93,5% [11]. Valget mellem MR-skanning eller 3D-TUL afhænger af de tilgængelige billeddiagnostiske muligheder og ressourcerne og den kliniske erfaring på den enkelte afdeling.

Omkring en tredjedel af kvinderne har desuden en

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Kvinder med en medfødt misdannelse af uterus har en øget risiko for graviditetskomplikationer – især et øget antal aborter, for tidlig fødsel, lav fødselsvægt, uregelmæssig fosterpræsentation og forløsning ved kejsersnit.
- ▶ Andelen af kvinder, der har uterus malformationer uden reproduktive komplikationer, er formentlig underrapporteret.
- ▶ Gravide kvinder med uterus malformationer skal tilbydes tæt kontrol i graviditeten samt udredes for nyre- og urinvejsmisdannelser.

FIGUR 1



Uterusmalformationer med udgangspunkt i klassifikationen fra American Fertility Society, 1988
 A. Normal uterus. B. Uterus unicornis med ikkekommunikerende rudimentært horn med kavitet. C. Uterus didelphys. D. Uterus bicornis. E. Uterus med delvist septum. F. Uterus med komplet septum. G. Uterus arcuatus. (Figur tegnet af Nanna Mørk).

urologisk misdannelse [8]. Som supplement til udredningen bør nyrer og urinveje derfor som minimum undersøges med ultralydskanning, da kvinder med en uterusmalformation og unilateral agenesi af nyrene har øget risiko for gestationel hypertension og præeklampsi [12].

INFERTILITET

De reproduktive udfordringer, som kvinder med uterusmalformationer møder, er i højere grad associerede med opretholdelse af en graviditeten end med problemer med konception. Det diskuteres fortsat, om denne patientgruppe reelt har en større risiko for infertilitet end kvinder med en anatomisk normaltudseende uterus [13].

Den eksisterende viden tyder på, at kvinder med en uterus septus har nedsat fertilitet. I et studie undersøges tilfælde af uforklarlig infertilitet hos kvinder med henholdsvis uterus septus og normal uterusanomi. Kvinderne med septum fik dette fjernet operativt, og efterfølgende sås der flere graviditeter og højere fødselsrater af levende børn hos disse kvinder end hos gruppen med normal uterus. Dette tyder på, at septum hos kvinderne var medvirkende årsag til deres infertilitet, men det forklarer ikke kontrolgruppens lavere fertilitet [14]. En metaanalyse viste, at hverken uterus unicornis, uterus bicornis, uterus didelphys eller uterus arcuatus indikerede lavere risiko for spontan graviditet end hos kontrolpersoner uden uterusmalformationer [13]. Derimod så kvinder med uterus septus ud til at have dårligere chancer for naturlig konception end kontrolpersonerne [13].

Trods den diskutale årsagssammenhæng mellem infertilitet og uterusmalformation ses der en høj prævalens af uterusmalformationer blandt kvinder, der har

haft gentagne aborter, især i kombination med infertilitet, hvilket tyder på, at disse kvinder kan have større reproduktive udfordringer end andre kvinder [7].

GRAVIDITETS- OG FØDSELSKOMPLIKATIONER

Kvinder med en uterusmalformation har øget risiko for en række graviditetskomplikationer, selvom mange vil gennemgå et normalt graviditetsforløb. Der ses øget risiko for abort, for tidlig fødsel og lav fødselsvægt. Ved fødslen er der større risiko for uregelmæssig fosterpræsentation og forløsning ved kejsersnit. Enkelte af misdannelserne øger muligvis risikoen for uterusruptur i graviditeten – dette er dog usikkert pga. den relativt sjældne forekomst [11].

Øget abortrisiko

Især kvinder med en uterus septus eller uterus bicornis har større risiko for spontan abort i både første og andet trimester end kvinder med en normal uterus [11, 13], men også kvinder med den mildere misdannelse uterus arcuatus ser ud til at have en øget abortrisiko dog primært i andet trimester [13, 15]. Selvom der er tendenser til, at nogle typer uterusmalformation i højere grad end andre øger risikoen for spontan abort, må der generelt formodes at være en øget abortrisiko hos alle kvinder med uterusmalformationer, og kvinderne bør vejledes og informeres herefter [11, 13].

Lav fødselsvægt

Udtalte malformationer såsom uterus bicornis og didelphys samt uterus unicornis er forbundet med øget risiko for lav fødselsvægt (< 2.500 g), og førstnævnte kan medføre meget lav fødselsvægt (< 1.500 g) [11, 13].

Præterm fødsel

Formentlig på grund af den uregelmæssige form og størrelse af uterus giver de fleste større uterusmalformationer (uterus bicornis, didelphys, unicornis og septus) øget risiko for præterm fødsel før både gestationsuge (GA) 34 og GA 37 [11]. Selvom risikoen for præterm fødsel formentligt afhænger af typen af uterusmalformation, har en metaanalyse vist, at alle slags uterusmalformationer giver øget risiko for præterm fødsel før GA 37. Samme metaanalyse viste, at kun kvinder med uterus bicornis har øget risiko for præterm fødsel før GA 28 [13].

Uregelmæssige fosterpræsentationer

Kvinder med uterusmalformationer har op mod ti gange større risiko for uregelmæssig fosterpræsentation end kvinder med en normal uterus [11]. Øget risiko for uregelmæssig fosterpræsentation gælder for alle typer af uterusmalformationer [13]. Retningslinjen fra Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi angiver uterusmalformationer som værende absolut kontraindikation for vendingsforsøg [16].

Forløsning ved kejsersnit

Kvinder med uterusmalformationer har øget risiko for at føde ved kejsersnit, primært pga. den højere grad af uregelmæssige fosterpræsentationer i gruppen [11]. Dog har et studie vist en generel øget risiko for kejsersnit hos kvinder med uterusmalformationer, selv når der var justeret for underkropsstilling [17]. Et andet studie, hvor kvinderne forsøgte at føde vaginalt, viste tendens til større hyppighed af konvertering til kejsersnit under fødslen end hos kontrolgruppen [18].

Uterusruptur

Andengangs fødende kvinder, der har uterusmalformationer og tidligere har født ved kejsersnit, ser ikke ud til at være i større risiko for uterusruptur ved forsøg på vaginal fødsel end andengangs fødende kvinder, der har normal uterus og tidligere har født ved kejsersnit. Der mangler data på dette område, og forsøg på vaginal fødsel bør altid være en individuel vurdering. Det anbefales dog, at fosteret er i hovedpræsentation, og at fødslen ikke induceres [19]. Kvinder med ektopisk graviditet i et rudimentært horn er i særlig risiko for ruptur under graviditeten [20].

KIRURGISKE BEHANDLINGSMULIGHEDER

Hos kvinder med uterus septus har man forsøgt resektion af septum med henblik på at reducere risikoen for spontan abort, præterm fødsel og infertilitet. I enkelte studier er der påvist effekter, men overordnet ser indgrebet ikke ud til at forbedre graviditetschancerne [13, 14]. Til gengæld synes risikoen for spontane aborter at mindskes efter resektion af septum med flere fødsler af

levende børn og mindre sandsynlighed for præterm fødsel før GA 37 til følge [6, 13]. Man bør som minimum diskutere muligheden for kirurgisk behandling med kvinder, der har septum i uterus og et ikkehonoreret graviditetsønske.

Cervixinsufficiens formodes at være medvirkende årsag til præterm fødsel hos kvinder med uterusmalformation, hvorfor udmåling af cervixlængden bør tilbydes under graviditeten. Der er ikke påvist effekt af profylaktisk *cerclage*, som kun bør tilbydes kvinder, der har kendt cervixinsufficiens, tidligere præterm fødsel eller afkortning af cervix i den aktuelle graviditet [11, 21].

Gravide med en erkendt uterusmalformation bør tidligt i graviditeten få verificeret, hvor i uterus graviditeten er lokaliseret. Kvinder med et rudimentært horn med kavitet anbefales kirurgisk fjernelse af dette før en graviditet for at undgå ektopisk graviditet her [20].

KONKLUSION

En medfødt uterusmalformation vil hos både kvinden og klinikerne være årsag til overvejelser om en eventuel klinisk konsekvens. Kvinden risikerer at møde en række udfordringer, hvis hun har et graviditetsønske, men det er usikkert, om hendes misdannelse vil skabe problemer for hende.

Oplever kvinden infertilitet, bør andre årsager til dette undersøges, og uterusmalformationen kan da formodes at være medvirkende årsag. Afhængigt af typen af malformation bør kvinden tilbydes kirurgisk intervention.

Lykkes det kvinden at blive gravid, anbefales tæt kontrol med cervix- og fosterskanninger, sidstnævnte mhp. at undersøge tilvækst og fosterpræsentation. Det bør være en individuel vurdering, hvilken fødselsmetode der anbefales trods øget incidens af kejsersnit, selv hos kvinder med et foster i hovedstilling.

Prævalensen af uterusmalformationer og deres kliniske konsekvens er behæftet med en del usikkerhed, da de oftest er selektivt rapporteret. Oveni hersker der manglende konsensus om den kliniske klassifikation, og de fleste studier på dette område er retrospektive uden kontrolgrupper. Det formodes derfor, at et ukendt antal kvinder med uterusmalformationer ikke har gynækologiske eller obstetriske symptomer. Derfor er disse formentlig underreporteret og incidensen af komplikationer lavere end angivet. Det er derfor vigtigt at understrege, at mange kvinder med uterusmalformationer har reproduktiv succes.

Medfødte uterusmalformationer er dog stadig en tilstand, der bør huskes og tages hensyn til i forbindelse med udredning af underlivssmerter, infertilitet og graviditetskomplikationer. Vejledningen herom bør individualiseres, afhængigt af patienten og den specifikke malformation.

SUMMARY

Nanna Mørk, Finn Friis Lauszus & Rubab Hassan Agha Krogh:

Congenital uterine anomalies and their association with fertility and pregnancy outcomes

Ugeskr Læger 2018;180:V02180149

Congenital uterine anomalies (CUAs) are present in up to 10% of all women. Data suggest that women with CUAs are at higher risk of recurrent spontaneous abortions and adverse pregnancy outcomes. It is still debated whether these women have impaired fertility. The complication rate is likely to be overrepresented and assumedly many women with CUAs have normal reproduction and uneventful pregnancies. In women with CUAs and infertility or numerous spontaneous abortions surgical treatment should be considered.

KORRESPONDANCE: Nanna Mørk. E-mail: nannmoer@rm.dk

ANTAGET: 12. juli 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 1. oktober 2018

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Reichman DE, Laufer MR. Congenital uterine anomalies affecting reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2010;24:193-208.
2. Dreisler E, Stampe Sorensen S. Mullerian duct anomalies diagnosed by saline contrast sonohysterography: prevalence in a general population. *Fertil Steril* 2014;102:525-9.
3. Lovelace D. Congenital uterine anomalies and uterine rupture. *J Midwifery Womens Health* 2016;61:501-6.
4. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril* 1988;49:944-55.
5. Propst AM, Hill JA, 3rd. Anatomic factors associated with recurrent pregnancy loss. *Semin Reprod Med* 2000;18:341-50.
6. Uterine septum: a guideline. *Fertil Steril* 2016;106:530-40.
7. Chan YY, Jayaprakasan K, Zamora J et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2011;17:761-71.
8. Buttram VC, Jr., Gibbons WE. Mullerian anomalies: a proposed classification. *Fertil Steril* 1979;32:40-6.
9. Jayasinghe Y, Rane A, Stalewski H et al. The presentation and early diagnosis of the rudimentary uterine horn. *Obstet Gynecol* 2005;105:1456-67.
10. Ludwin A, Pitynski K, Ludwin I et al. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. *J Minim Invasive Gynecol* 2013;20:90-9.
11. Vaz SA, Dotters-Katz SK, Kuller JA. Diagnosis and management of congenital uterine anomalies in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2017;72:194-201.
12. Heinonen PK. Gestational hypertension and preeclampsia associated with unilateral renal agenesis in women with uterine malformations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:39-43.
13. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R et al. Clinical implications of congenital uterine anomalies: a meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* 2014;29:665-83.
14. Mollo A, De Franciscis P, Colacurci N et al. Hysteroscopic resection of the septum improves the pregnancy rate of women with unexplained infertility: a prospective controlled trial. *Fertil Steril* 2009;91:2628-31.
15. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A et al. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:371-82.
16. http://gynobsguideline.dk/files/versio_externa.pdf (18. aug 2018).
17. Hua M, Odibo AO, Longman RE et al. Congenital uterine anomalies and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:558.e1-5.
18. Fox NS, Roman AS, Stern EM et al. Type of congenital uterine anomaly and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:949-53.
19. Erez O, Dukler D, Novack L et al. Trial of labor and vaginal birth after cesarean section in patients with uterine Mullerian anomalies: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:537.e1-11.
20. Nahum GG. Rudimentary uterine horn pregnancy. *J Reprod Med* 2002;47:151-63.
21. Reichman D, Laufer MR, Robinson BK. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri: a review. *Fertil Steril* 2009;91: 1886-94.