

## Sindrome di Mayer- Rokitansky: Aspetti genetici, clinici, radiologici e prospettive terapeutiche Mayer- Rokitansky syndrome: genetics, clinical, radiological aspects and therapeutic perspectives

E. David<sup>1</sup>, L. Samà<sup>2</sup>, G. Bertè<sup>3</sup>, A. Albani<sup>4</sup>, M. Bucolo<sup>2</sup>, A. Laganà<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UOC di Radiodiagnostica Università degli Studi di Messina, <sup>2</sup>UOC di Ginecologia ed Ostetricia Università degli Studi di Messina, <sup>3</sup>UOD di Nefrologia Pediatrica Università degli Studi di Messina, <sup>4</sup>UOC di Endocrinologia Università degli Studi di Messina

### Abstract

The syndrome of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) is a rare congenital anomaly of the female genitalia that consists in uterus and vagina agenesis, has an estimated incidence of 1:4500, and usually shows sporadic. The ovaries and fallopian tubes are morphologically normal, as well as the development of secondary sexual characteristics and the karyotype. Interaction of genetic and environmental factors is the etiopathogenic hypothesis more plausible. The transmission seems to be autosomal dominant with incomplete penetrance and variable expressivity. Several genes are identified including TCF2 LHX1. MRI is particularly suited to its multiplanar capacities and aptitude to the study of soft tissue. MRI is more specific and accurate than ultrasonography in evaluating uterine aplasia.

The treatment of patients with syndrome MRKH involves the reconstruction of the vaginal canal that, in selected cases, it can also perform non-invasive "Franck's dilator method, or also techniques like Mc Williams and McIndoe. Among the therapeutic prospects also autologous transplantation of human vaginal mucosa in vitro, through vaginoplasty.

### Riassunto

La sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) è una rara anomalia congenita dell'apparato genitale femminile che consiste nell'agenesia dell'utero e della vagina, ha una incidenza stimata di 1:4500, ed in genere si presenta con carattere sporadico. Le ovaie e tube di falloppio morfologicamente normali, così come lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari ed il cariotipo. Un'interazione di fattori genetici ed ambientali è l'ipotesi eziopatogenetica più plausibile. La trasmissione sembra essere autosomica dominante con penetranza incompleta ed espressività variabile. Sono stati individuati diversi geni tra cui TCF2 e LHX1. La RMN è particolarmente adatta per la sua multiplanarietà e l'attitudine allo studio dei tessuti molli ed è più specifica ed accurata nella valutazione dell'aplasia uterina rispetto all'ecografia. Il trattamento delle pazienti con sindrome MRKH prevede la ricostruzione del canale vaginale che, in casi selezionati, si può eseguire anche con metodiche non invasive "Franck's dilator method", tecnica Williams e Mc Indoe. Tra le prospettive terapeutiche anche il trapianto di mucosa vaginale umana autologa "in vitro", mediante vaginoplastica.

### Embrigenesi

Le malformazioni tubariche derivano da un errore nello sviluppo dei dotti paramesonefrici o dotti di Müller, strutture in numero pari che durante lo sviluppo embrionario danno origine alle tube di Falloppio ma anche, attraverso la loro fusione sulla linea mediana, all'utero ed al tratto superiore della vagina. Anche le tube possono mancare (agenesia tubarica) o essere iposviluppate (ipoplasia tubarica) o essere in sovrannumero (tube accessorie). Le malformazioni uterine derivano da un difetto di fusione dei dotti di Müller sulla linea mediana o da un mancato o incompleto riassorbimento del setto che deriva dalla loro fusione. Si possono accompagnare a malformazioni a carico del tratto superiore della vagina. Le malformazioni dei dotti di Müller possono accompagnarsi anche ad anomalie del tratto urinario e si può in generale affermare che tanto più la malformazione uterina è complessa tanto più è frequente il riscontro di anomalie del tratto urinario [1, 2].

### Clinica

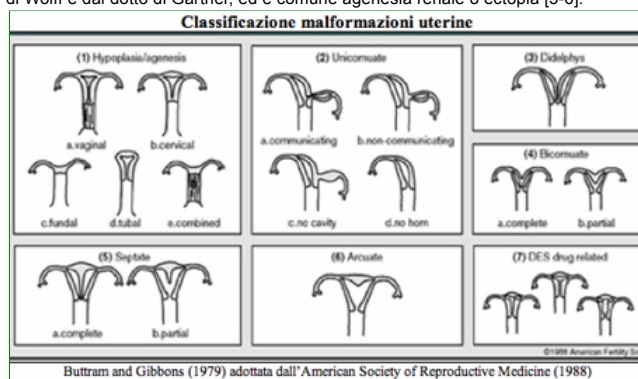
La sindrome di Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser MRKH ha una incidenza stimata di 1:4500, ed in genere si presenta con carattere sporadico. La forma isolata risulta statisticamente meno frequente del tipo complesso [3]. Ha conseguenze psicologiche, ma i suoi difetti fisiologici sono trattabili chirurgicamente. La correzione chirurgica permette la normale funzione sessuale e, in alcuni casi, anche la procreazione tramite l'utilizzo delle tecniche di riproduzione assistita. Non ha alcuna predisposizione razziale. Colpisce solo le femmine. E' un disordine congenito che è presente alla nascita, può, tuttavia, rimanere non diagnosticata fino all'adolescenza o all'inizio dell'età adulta. La MRKH è una condizione patologica clinicamente caratterizzata dalla presenza di amenorrea primaria ed infertilità, è

caratterizzata da aplasia congenita dell'utero e della porzione superiore della vagina. Lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari risulta normale così come il cariotipo 46, XX. Il primo segno clinico della sindrome MRKH è l'amenorrea primaria in giovani donne con sviluppo normale dei caratteri sessuali secondari, dell'anatomia dei genitali esterni, dell'anatomia e della funzionalità ovarica e del cariotipo 46, XX. In alcuni casi vi è in assenza di anomalie cromosomiche visibili, altre forme sindromiche presentano sovrapposizioni e/o associazioni con altre sindromi. Si distinguono due diversi tipi: il tipo I o forma isolata che presenta aplasia congenita dell'utero e dei segmenti superiori del canale vaginale; il tipo II o complessa che presenta aplasia congenita dei dotti di Muller con associazione di alterazioni renali come agenesia unilaterale o ectopia renale o reni a ferro di cavallo, alterazioni scheletriche vertebrali come l'anomalia di Klippel-Feil o la fusione di vertebre cervicali, difetti uditivi, anomalie cardiache ed anomalie delle estremità distali degli arti [2].

### Eziopatogenesi

Intorno alla 5° settimana di gestazione i dotti mulleriani sono in via di sviluppo e lo scheletro, che è derivato dal mesoderma embrionale, in questa fase risulta vulnerabile. La cervice dell'utero, e due terzi superiori della vagina si formano dalle estremità del fuso caudale dei canali mulleriani, le tube di Falloppio si sviluppano dalle estremità superiori. Il sistema renale si sviluppa contemporaneamente dalle condotte di Wolff (mesonefrico). La funzione ovarica è conservata perché le ovaie originano all'interno dell'ectoderma primitivo, indipendente dal mesonefro [4].

La sindrome MRKH può essere considerata come risultante dalla cessazione dello sviluppo del canale Muller tra la quinta e sesta settimana di gestazione, che in questa condizione si estende soltanto per quanto riguarda la sua adesione al legamento mesonefrico caudale, il legamento rotondo. Le strutture adiacenti al di là di questo punto, che comprendono il filo di collegamento e fasci muscolari lisce dorsale della vescica e rudimento vaginale, sono derivati, rispettivamente dal dotto di Wolff e dal dotto di Gartner, ed è comune agenesia renale o ectopia [5-6].



Classe I: raggruppa le agenesie o ipoplasie Mülleriane bilaterali quindi comprende l'agenesia vaginale, l'agenesia del collo dell'utero, del fondo dell'utero, delle tube e la forma combinata caratterizzata da agenesia del corpo dell'utero che può presentarsi con 2 abbozzi rudimentali uterini separati comunicanti con 2 tube normosviluppate associata all'agenesia vaginale nota anche come Sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser. Queste malformazioni, per fortuna rare, compromettono in maniera importante la performance ostetrica della donna ed il loro trattamento, quando possibile, non è codificato e routinario.

In merito all'eziopatogenesi oggi l'ipotesi più accreditata è quella che depone per una patologia su base genetica ad espressività variabile. La trasmissione sembra essere autosomica dominante con penetranza incompleta ed espressività variabile [4]. Diversi geni che intervengono nelle fasi più precoci dello sviluppo embrionale potrebbero essere coinvolti quali WT1, PAX2, HOXA7-HOXA13 e PBX1, ma ricerche su implicazioni dirette di questi geni sono stati improduttivi; soltanto il gene WNT4,

che interviene nello sviluppo embrionale, è risultato chiaramente implicato nella sindrome MRKH [7]. Gli studi riportano altri due geni candidati, TCF2 e LHX1; lo screening delle mutazioni di questi geni in un gruppo selezionato di 20 femmine con MRKH senza delezione in 17q12 è risultato negativo, portando alla che la delezione in 17q12 è una rara anomalia anche se ricorrente, mediata da duplicazioni segmentali, precedentemente riportata in soggetti con anomalie dello sviluppo renale e diabete [8]. Uno studio ha delineato tre regioni interessate (1q21.1, 17q12, e 22q11.21), suggerendo che LHX1 e HNF1B possono essere geni candidati per la sindrome MRKH, avendo identificato delezioni ricorrenti in questi geni e una missense possibile causale mutazione in LHX1 [9]. In un altro studio sono stati trovati squilibri della submicroscopica genomica che interessano le regioni cromosomiche 1q21.1, 17q12, 22q11.21 e Xq21.31, i geni candidati sono stati individuati per LHX1 e KLHL4; la presenza delle alterazioni nella madre normale di un paziente ha suggerito l'ipotesi di penetranza incompleta e/o espressività variabile [10]. Un'interazione di fattori genetici ed ambientali resta ad oggi comunque l'ipotesi eziopatogenetica più plausibile [11].

<b>LHX1</b> - This gene encodes a member of a large protein family which contains the LIM domain, a unique cysteine-rich zinc-binding domain. The encoded protein may function as a transcriptional regulator and be involved in control of differentiation and development of neural and lymphoid cells. A similar protein in mice is an essential regulator of the vertebrate head organizer.
<b>Function:</b> Potential transcription factor. May play a role in early mesoderm formation and later in lateral mesoderm differentiation and neurogenesis
Entrez Gene cytogenetic band: 17q12 Ensembl cytogenetic band: 17q12 HGNC cytogenetic band: 17q12
Chr 17
GeneLoc gene densities for chromosome 17
GeneLoc Exon Structure

## Diagnosi

### Clinica

Come già affermato la prima manifestazione clinica della patologia è generalmente l'amenorrea primaria in pazienti che presentano cariotipo, assetto ormonale, ovaie e genitali esterni normali e con completamento dei caratteri sessuali secondari.

### Laboratorio

L'analisi cromosomica è essenziale per escludere alterazioni del cariotipo del cromosoma X (ad esempio, la sindrome di Turner). La sindrome di Turner non causa la MRKH ma è necessaria un cariotipo per escludere la sindrome da insensibilità agli androgeni (AIS). Altre aberrazioni cromosomiche possono includere un cariotipo 46, XY, il che suggerisce una forma di AIS. Normali livelli circolanti di ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolo-stimolante (FSH) indicano adeguata funzione ovarica. Gonadotropina corionica umana (hCG) i livelli sono negativi e non sono controllati. I livelli di testosterone possono essere testati e sono nel range di normalità femminile per la MRKH e nel range di normalità maschile per l'AIS.

### Imaging

Una valutazione anatomica degli organi pelvici mediante esame ecografico è indispensabile per porre la diagnosi e per rilevare eventualmente la presenza di malformazioni associate. L'ecografia rappresenta facilmente il livello superiore della vagina e la lunghezza della sua ostruzione; può identificare duplicazioni e l'ostruzione delle tube uterine, permette di valutazione simultaneamente i reni e la vescica e la visualizzazione di alcune anomalie vertebrali.

La RMN è maggiormente specifica e trova indicazione nei casi in cui la tecnica ultrasonografica non risulti esaustiva. La RMN consente una accurata valutazione dell'aplasia uterina, attraverso scansioni sagittali, la visualizzazione di tube/corni e di ovaie normo-conformate. L'aplasia vaginale viene invece meglio apprezzata attraverso scansioni trasversali. Non è invasiva e ha capacità multiplanari, allo stesso tempo ha una risoluzione molto elevata dei tessuti molli. Si presume che può essere utilizzato come un pacchetto di imaging completo per la valutazione dei pazienti, con sospetta MRKH, in una sola seduta [12].

L'indagine laparoscopica trova infine indicazione in caso di diagnosi dubbia dopo l'effettuazione degli esami non invasivi già descritti e consente la precisa definizione delle alterazioni anatomiche proprie della sindrome.



Fig. 1 RMN, Immagine Assiale T2 pesata: a livello dell'acetabolo vagina assente tra la vescica e il retto [12]

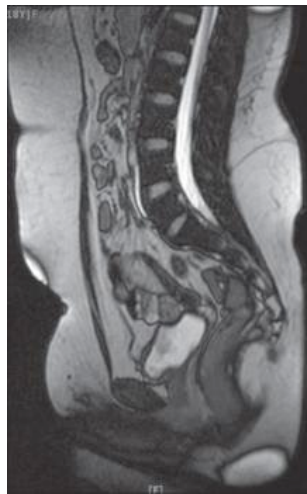


Fig. 2 RMN, Immagine Sagittale T2 pesata: utero non visibile e vagina visibile solo nella sua metà inferiore [12]

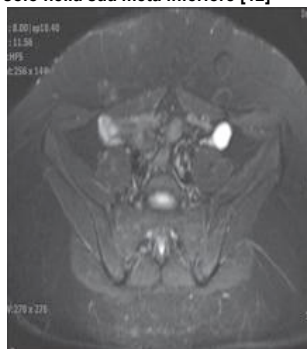


Fig. 3 RMN, Immagine Sagittale T2 pesata: utero non visibile e vagina visibile solo nella sua metà inferiore [12]

In uno studio è stata valutata l'accuratezza della risonanza magnetica (MRI) nelle giovani donne con amenorrea primaria e sospetta sindrome Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH). Tutte le pazienti sono state esaminate in posizione supina usando una bobina phased-array (quattro canali). Le immagini T2-pesate, turbo spin-echo, sono state acquisite sui piani sagittali, assiali e coronali con i seguenti parametri: TR 4, 750-6, 686, TE 100-120, 350-375 FOV, 4-5mm sezioni con un 0, 4 per 0, 5 mm in gap e NSA 6. Le immagini T1-pesate sono state acquisite sui piani assiali e coronali (TR 470, TE 15, FOV 350, 4 mm di sezioni con un gap 0, 6 mm di intersezione, NSA 3). E' stata valutata la presenza, la posizione e morfologia della vagina, utero, ovaie e reni e le eventuali anomalie pelviche. Rapportati ai risultati laparoscopici, la sindrome MRKH è stata confermata in 56 pazienti con 100% di sensibilità e specificità. La RM ha identificato gemme Mülleriane bilaterali in 34/56 (61%) e unilaterali in 10/56 (18%) pazienti. La sensibilità della RM è stata 81, 42%, e c'era un buon accordo con la laparoscopia (k = 0, 55) e un pieno accordo per l'identificazione di cavitazione tra risonanza magnetica e l'ecografia intraoperatoria. Entrambe le ovaie sono state visualizzate in 54 pazienti, con morfologia normale in 46 (82, 1%), policistica in 10 (17, 8%), pelvico in 47 (83, 6%) e extrapelvica in otto (14, 5%). Sono state evidenziate anomalie associate del tratto urinario superiore in sei pazienti (rene solitario in quattro e ptosi in due). Le risultanze portano a stabilire che la MRI è un utile strumento diagnostico nella valutazione preoperatoria della sindrome MRKH ed è meno costoso e invasivo di laparoscopia [13].

### Terapia Chirurgica

Il trattamento delle pazienti con sindrome MRKH prevede in prima istanza, in considerazione del forte impatto psicologico che tale diagnosi può sortire, un valido supporto psicologico che affianchi gli altri trattamenti indicati. Si deve poi procedere con la ricostruzione del canale vaginale che, in casi selezionati, si può eseguire anche con metodiche non invasive (ad esempio attraverso il Franck's dilator method) [14]. Le tecniche chirurgiche di cui ci si può avvalere oggi prevedono l'impiego di tre diverse tecniche ricostruttive quali: il metodo Abbe-McIndoe, il metodo Vecchiotti e la colpoplastica sigmoidale [15-16-17]. Un altro aspetto importante da valutare in queste pazienti è quello relativo alla fertilità le cui opzioni terapeutiche prospettano risvolti di ordine etico e scientifico di grande attualità (fertilizzazione in vitro e gravidanze mediante surrogato) [18-19]. Uno studio retrospettivo su 104 casi di aplasia vaginale, in un periodo temporale compreso fra 1977 ed il 2002, range di età dei pazienti 13-18 anni, che si proponeva di valutare gli esiti della risoluzione mediante tecniche di autodilatazione e/o procedure chirurgiche, ha riportato che l'autodilatazione (dopo 6 mesi), in 41 soggetti cavità 10-12 cm, 14 soggetti cavità 3-5 cm, 49 soggetti nessun risultato; i 49 soggetti che avevano fallito l'autodilatazione sono stati sottoposti con successo alla terapia chirurgica di cui 14 con tecnica Williams e 25 con tecnica McIndoe. Lo studio conclude asserendo che l'approccio chirurgico Williams dovrebbe essere scelta quando auto-dilatazione fallisce parzialmente, mentre la procedura McIndoe e le sue varianti devono essere utilizzati quando auto-dilatazione è completamente fallita [20]. E' stato anche effettuato un trapianto di mucosa vaginale umana autologa "in vitro", mediante vaginoplastica per rivestimento del canale neofornato, l'attaccamento del tessuto è stato pari al 99% a 7 giorni dall'intervento, il follow-up ad 1 mese presentava la mucosa del canale

vaginale con morfologia normale [21].

#### Discussione

La sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) è una rara anomalia congenita dell'apparato genitale femminile che consiste nell'agenesia completa dell'utero e della vagina. La sindrome di rokitansky ha un'incidenza di 1 per 4000-5000 nati di sesso femminile; la maggior parte delle pazienti affette da sindrome MRKH presenta ovaie e tube di fallopio morfologicamente normali. Lo sviluppo dei caratteri sessuali secondari risulta normale così come il cariotipo 46, XX. La funzione ovarica è conservata perché le ovaie originano all'interno dell'ectoderma primitivo, indipendente dal mesonefro. La sindrome MRKH può essere considerata come risultante dalla cessazione dello sviluppo del canale Muller tra la quinta e sesta settimana di gestazione, che in questa condizione si estende soltanto per quanto riguarda la sua adesione al legamento mesonefrico caudale, il legamento rotondo. Le strutture adiacenti al di là di questo punto, che comprendono il filo di collegamento e fasci muscolari lisce dorsale della vescica e rudimento vaginale, sono derivati, rispettivamente dal dotto di Wolff e dal dotto di Gartner, ed è comune agenesia renale o ectopia. La sindrome MRKH ha una incidenza stimata di 1:4500, ed in genere si presenta con carattere sporadico. Non ha alcuna predisposizione razziale. Colpisce solo le femmine. E' un disordine congenito che è presente alla nascita, può, tuttavia, rimanere non diagnosticata fino all'adolescenza o all'inizio dell'età adulta. La forma isolata risulta statisticamente meno frequente del tipo complesso. L'ipotesi eziopatogenetica più accreditata è quella che depone per una patologia su base genetica ad espressività variabile. La trasmissione sembra essere autosomica dominante con penetranza incompleta ed espressività variabile. Sono stati individuati più geni coinvolti, fra i quali TCF2 e LHX1, lo screening delle mutazioni di questi geni ha rilevato la delezione in 17q12, che rappresenta una rara anomalia, mediata da duplicazioni segmentali. Un'interazione di fattori genetici ed ambientali resta ad oggi comunque l'ipotesi eziopatogenetica più plausibile. La prima manifestazione clinica della patologia è generalmente l'amenorrea primaria in pazienti che presentano cariotipo, assetto ormonale, ovaie e genitali esterni normali e con completamento dei caratteri sessuali secondari. L'analisi cromosomica è essenziale per escludere alterazioni del cariotipo del cromosoma X (ad esempio, la sindrome di Turner). Normali livelli circolanti di ormone luteinizzante (LH) e ormone follicolo-stimolante (FSH) indicano adeguata funzione ovarica. I livelli di testosterone possono essere testati e sono nel range di normalità femminile per la MRKH. Una valutazione anatomica degli organi pelvici mediante esame ecografico è indispensabile per porre la diagnosi e per rilevare eventualmente la presenza di malformazioni associate. L'ecografia rappresenta facilmente il livello superiore della vagina e la lunghezza della sua ostruzione; può identificare duplicazioni e l'ostruzione delle tube uterine, permette di valutare simultaneamente i reni e la vescica e la visualizzazione di alcune anomalie vertebrali. La RMN è maggiormente specifica e trova indicazione nei casi in cui la tecnica ultrasonografica non risulti esaustiva. La RMN consente una accurata valutazione dell'aplasia uterina, attraverso scansioni sagittali, la visualizzazione di tube/corni e di ovaie normo-conformate. L'aplasia vaginale viene invece meglio apprezzata attraverso scansioni trasversali. Non è invasiva e ha capacità multiplanari, allo stesso tempo ha una risoluzione molto elevata dei tessuti molli. Rapporti ai risultati laparoscopici, la sindrome MRKH ha dimostrato avere il 100% di sensibilità e specificità. Il trattamento delle pazienti con sindrome MRKH prevede la ricostruzione del canale vaginale che, in casi selezionati, si può eseguire anche con metodiche non invasive (ad esempio attraverso il Franck's dilator method). La chirurgia attualmente prevede l'impiego di tre diverse tecniche ricostruttive quali: il metodo Abbe-McIndoe, il metodo Vecchietti e la colpoplastica sigmoidale. Uno studio retrospettivo su 104 casi di aplasia vaginale, per analisi delle metodologie impiegate come l'autodilatazione, la tecnica Williams e la tecnica McIndoe, ha evidenziato che l'approccio chirurgico Williams dovrebbe essere scelto quando auto-dilatazione fallisce parzialmente, mentre la procedura McIndoe e le sue varianti devono essere utilizzati quando auto-dilatazione è completamente fallita. E' stato anche effettuato un trapianto di mucosa vaginale umana autologa "in vitro", mediante vaginoplastica per rivestimento del canale neofornato, l'attaccamento del tessuto è stato pari al 99% a 7 giorni dall'intervento, il follow-up ad 1 mese presentava la mucosa del canale vaginale con morfologia normale.

#### Bibliografia

[1] Anomalie genitali congenite Prof. S. Venturoli - Unità Operativa di Fisiologia della Riproduzione Umana Dott. R. Seracchioli - Modulo di Endoscopia Pelvica e Chirurgia Mini-Invasiva Ginecologica Policlinico Sant'Orsola-Malpighi - Bologna  
[2] 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? Department of Radiology, Rijnstate Hospital, Arnhem, The Netherlands. *Clin Dysmorphol*. 1994 Jul;3 (3) :192-9. PMID: 7981853  
[3] 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. CNRS UMR 6061, Génétique et Développement, Université de Rennes 1, Groupe IPD, IFR140 GFAS, Faculté de Médecine, Rennes, France. *J Negat Results Biomed*. 2006 Jan 27;5:1. PMID: 16441882

[4] Morcel K, Guerrier D, Watrin T, Pellerin I, Levêque J.

The Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: clinical description and genetics CNRS UMR 6061 génétique et développement, IFR140 GFAS, faculté de médecine, université de Rennes-1, Rennes, France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008 Oct;37 (6) :539-46. PMID: 18723299

[5] Ludwig KS. The Mayer-Rokitansky-Küster syndrome. An analysis of its morphology and embryology. Part I: Morphology. Department of Anatomy, University of Basel. *Arch Gynecol Obstet*. 1998;262 (1-2) :1-26. PMID: 9835997

[6] Ludwig KS. The Mayer-Rokitansky-Küster syndrome. An analysis of its morphology and embryology. Part II: Embryology. Department of Anatomy, University of Basel. *Arch Gynecol Obstet*. 1998;262 (1-2) :27-42. PMID: 9835998

[7] Sultan C, Biason-Lauber A, Philibert P. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: recent clinical and genetic findings. *Unite d'Endocrinologie-Gynecologie Pediatriques, Service de Pediatrie I, Hopital Arnaud de Villeneuve, CHU Montpellier, Montpellier, France. Gynecol Endocrinol*. 2009 Jan;25 (1) :8-11. PMID: 19165657

[8] Bernardini L, Gimelli S, Gervasini C, Carella M, Baban A, Frontino G, Barbano G, Divizia MT, Fedele L, Novelli A, Béna F, Lalatta F, Miozzo M, Dallapiccola B. Recurrent microdeletion at 17q12 as a cause of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser (MRKH) syndrome: two case reports. Casa Sollievo della Sofferenza Hospital, IRCCS, S San Giovanni Rotondo, Italy. *Orphanet J Rare Dis*. 2009 Nov 4;4:25. PMID: 19889212

[9] Ledig S, Schippert C, Strick R, Beckmann MW, Oppelt PG, Wieacker P. Recurrent aberrations identified by array-CGH in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Institut für Humangenetik, Westfälische Wilhelms-Universität, Münster, Germany. *Fertil Steril*. 2010 Aug 24. PMID: 20797712

[10] Cheroiki C, Krepischi-Santos AC, Szuhai K, Brenner V, Kim CA, Otto PA, Rosenberg C. Genomic imbalances associated with müllerian aplasia. Department of Genetics and Evolutionary Biology, Institute of Biosciences, University of São Paulo, Brazil. *J Med Genet*. 2008 Apr;45 (4) :228-32. Epub 2007 Nov 26. PMID: 18039948

[11] Carson SA, Simpson JL, Malinak LR, Elias S, Gerbie AB, Buttram VC Jr, Sarto GE. Heritable aspects of uterine anomalies. II. Genetic analysis of Müllerian aplasia. *Fertil Steril*. 1983 Jul;40 (1) :86-90. PMID: 6862043

[12] Govindarajan M, Rajan RS, Kalyanpur A, Ravikumar. Magnetic resonance imaging diagnosis of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2008 Jul;1 (2) :83-5. PMID: 19562052

[13] Pompili G, Munari A, Franceschelli G, Flor N, Meroni R, Frontino G, Fedele L, Cornalba G. Magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Servizio di Radiologia Diagnostica e Interventistica, Università di Milano, Ospedale San Paolo, Milano, Italy. *Radiol Med*. 2009 Aug;114 (5) :811-26. Epub 2009 May 29. PMID: 19484353

[14] Roberts CP, Haber MJ, Rock JA. Vaginal creation for müllerian agenesis. Department of Gynecology and Obstetrics, Emory University School of Medicine, Atlanta, GA 30322, USA. *Am J Obstet Gynecol*. 2001 Dec;185 (6) :1349-52; discussion 1352-3. PMID: 11744908

[15] Jackson ND, Rosenblatt PL. Use of Interceed Absorbable Adhesion Barrier for vaginoplasty. Center for Women's Surgery, Women and Infant's Hospital, Providence, Rhode Island. *Obstet Gynecol*. 1994 Dec;84 (6) :1048-50. PMID: 7970464

[16] Borruto F, Chasen ST, Chervenak FA, Fedele L. The Vecchietti procedure for surgical treatment of vaginal agenesis: comparison of laparoscopy and laparotomy. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Verona, Italy. *Int J Gynaecol Obstet*. 1999 Feb;64 (2) :153-8. PMID: 10189024

[17] Louis-Sylvestre C, Haddad B, Paniel BJ. Creation of a sigmoid neovagina: technique and results in 16 cases. Service of Obstetrics and Gynecology, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, France. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997 Dec;75 (2) :225-9. PMID: 9447379

[18] 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. American College of Obstetrics and Gynecology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2002 Nov;79 (2) :167-70. PMID: 12481754

[19] ACOG Committee Opinion. Number 274, July 2002. Nonsurgical diagnosis and management of vaginal agenesis. ACOG Committee on Adolescent Health Care. The American College of Obstetricians and Gynecologists, Washington, DC 20090-6920, USA. *Obstet Gynecol*. 2002 Jul;100 (1) :213-6. PMID: 12100828

[20] Jasonni VM, La Marca A, Naldi S, Matonti G, D'Anna R. The management of vaginal agenesis: report of 104 cases. Mother-Infant Department, Institute of Obstetrics and Gynecology, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy. *Fertil Steril*. 2007 Dec;88 (6) :1653-6. Epub 2007 May 3. PMID: 17481623

[21] Panici PB, Bellati F, Boni T, Francescangeli F, Frati L, Marchese C. Vaginoplasty using autologous in vitro cultured vaginal tissue in a patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Department of Gynaecology, Obstetrics and Perinatology, University of Rome La Sapienza, V.le Regina Elena, 324, 00161 Rome, Italy. *Hum Reprod*. 2007 Jul;22 (7) :2025-8. Epub 2007 Apr 21. PMID: 17449879

