

■ **Articoli originali**

Trapianto di utero: riflessioni su una nuova opzione terapeutica

Marco Tanini¹, Pasquale Florio², Lucia Conticini¹, Emanuele Ginori¹, Federica Benifei¹, Alessandro Pacini¹

1. SOS Donazioni organi e tessuti, USL Toscana Centro, Firenze
2. Direttore SOS Ostetricia e Ginecologia Ospedale S. Jacopo di Pistoia, USL Toscana Centro

RIASSUNTO

Il desiderio di maternità può essere esaudito, in molti casi, grazie ai progressi della medicina, in particolare grazie alle tecniche di procreazione medicalmente assistita.

Una frontiera invalicabile fino a pochi anni fa era costituita dalle patologie congenite o iatrogene determinanti l'assenza dell'utero.

Nel 2000 è stato effettuato il primo trapianto di utero, a questo sono seguite altre procedure sia da donatrice vivente che da cadavere per morte encefalica. Recentissimo è il caso del neonato nato in Italia da una donna a cui era stato trapiantato l'utero della sorella gemella monozigote.

Parole chiave: trapianto di utero, infertilità, ischemia-riperfusion.

SUMMARY

Uterus transplantation: reflections on a new therapeutic option

Women's desire for motherhood can be fulfilled in many cases through medicinal advanced procedures and particularly thanks to medically assisted procreation techniques.

Until a few years ago an insurmountable obstacle was represented by congenital or iatrogenic diseases causing the absence of the uterus.

In 2000 the first uterus transplantation was performed, followed by procedures both from living donor and from brain death donation.

Recently in Italy the birth of a baby from a woman who had received the uterus from the monozygotic twin sister has been reported.

Key words: uterus transplantation, infertility, ischemia-reperfusion.

Introduzione

Il trapianto nasce come opzione terapeutica estrema nelle gravi insufficienze d'organo, tuttavia l'evoluzione della medicina trapiantologica ha fatto sì che questa possibilità potesse venire offerta anche quando non ha le caratteristiche di terapia salvavita ma, il trapianto, determina un notevole miglioramento della qualità di vita.

Il tema dell'infertilità rappresenta un tema delicatissimo per molte donne, conferma di questo è il largo ricorso a tecniche di procreazione medicalmente assistita.

Alcune gravi patologie malformative o l'agenesia uterina determinano un'impossibilità di poter trattare la sterilità.

Sono descritti casi di donne affette da questo tipo di patologia, che per vedere soddisfatto il desiderio di maternità, si sono orientate verso la pratica dell'utero in affitto negli stati in cui è legalizzata.

Lo sviluppo dell'apparato genitale femminile origina embriologicamente a partire dai dotti di Muller, si completa intorno al 3° mese; mentre il terzo inferiore della vagina e la vulva (piccole e grandi labbra) derivano dal seno urogenitale.

La più nota causa di agenesia uterina è l'agenesia della vagina e dell'utero anche definita aplasia mülleriana, sindrome di Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser o semplicemente sindrome di Rokitansky. La sua incidenza è di 1 su

4.000-5.000 neonate e di 1 su 20.000 donne ricoverate nei reparti di ginecologia. Si tratta di una sindrome sporadica, sebbene siano stati descritti casi familiari. I problemi principali sono l'amenorrea primaria e l'impossibilità dei rapporti sessuali, o rapporti sessuali non soddisfacenti. Le pazienti hanno un fenotipo femminile, con caratteri sessuali secondari normali, come le mammelle e l'apparato pilifero pubico. La funzionalità ipofisaria e ovarica sono normali; i livelli di progesterone sono misurabili. Il cariotipo è normale (46,XX) in quasi tutte le pazienti, sebbene siano stati descritti casi di mosaicismo¹.

Esiste anche la possibilità di affrontare il tema della fertilità in giovani donne isterectomizzate.

Recentemente sono assurti alla cronaca report di trapianti di utero (UTx) finalizzati alla procreazione.

Il primo trapianto di utero da donatrice vivente risale al 2000, ma fu espantato a 3 mesi di distanza per necrosi e prolasso².

Altri UTx sono avvenuti a Goteborg intorno al 2012-13³ mentre il primo trapianto di utero, coronato da successo con la nascita di un bambino, è avvenuto sempre in Svezia nel 2014 ed è descritto su *Lancet* ad opera di Giuliano Testa del Baylor University Medical Center di Dallas.

Il primo trapianto proveniente da donatrice in morte cerebrale è invece avvenuto in Turchia nel 2011⁴.

Ancora più recente è il parto avvenuto in Italia (all'Ospedale Sant'Orsola di Bologna) dopo un trapianto di utero tra due sorelle gemelle omozigoti, il neonato pesa 2,970 kg, è un maschio e sta bene, la madre è una donna di origini serbe di 38 anni e residente in Italia.

La particolarità di quest'ultimo trapianto è che la donatrice e la ricevente, essendo gemelle monozigoti, hanno lo stesso patrimonio genetico e quindi sono totalmente compatibili, non rendendosi pertanto necessaria la consueta terapia immunosoppressiva.

Tecnica

Il trapianto di utero può avvenire da vivente o da donatrice in morte encefalica⁵.

Il prelievo da donatrice in morte encefalica presenta il

vantaggio di poter avere un organo con un più ampio peduncolo vascolare ma ha lo svantaggio legato al fatto che l'organo prelevato è stato esposto ad un danno ischemico e all'infiammazione sistemica legata alla morte cerebrale; inoltre è necessario effettuare, oltre ai test per la compatibilità HLA, indagini tese ad escludere patologie uterine e infezioni da papilloma virus. È opportuno eseguire almeno un'ecografia trans addominale, un test rapido per HPV e un Pap test. I tempi limitati, legati al periodo di osservazione della commissione accertamento morte possono rendere difficoltosa l'esecuzione di questi test⁶.

Nel caso di donatrice vivente, questa è spesso la madre della paziente, pertanto il rischio di endoarterite può essere elevato in relazione all'età della donatrice⁷.

Il danno ischemico e da ripercussione è tra gli elementi che possono influenzare l'esito del trapianto⁸.

È utile ricordare che in caso di donatrice multi organo in morte cerebrale è necessario prelevare prima gli altri organi.

Altro importante fattore che contribuisce a determinare l'esito del trapianto è l'efficacia della terapia immunosoppressiva⁹.

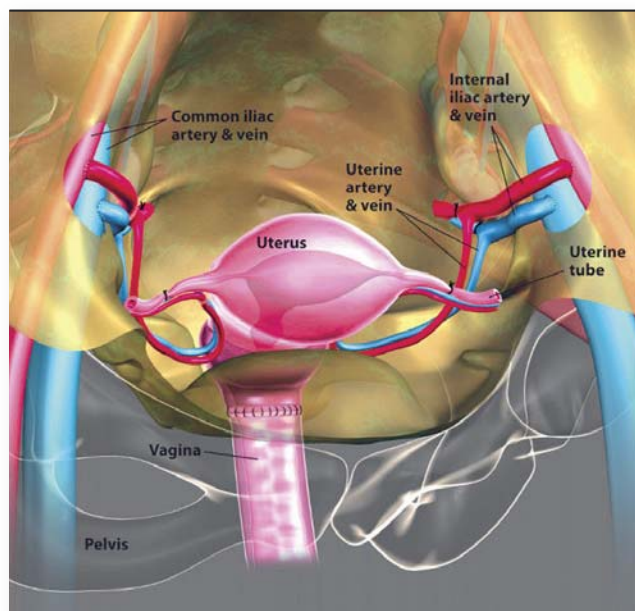
Per quanto riguarda il prelievo di utero da donatrice vivente, consiste nella delicata rimozione dell'utero e dei vasi sanguigni dagli organi e tessuti che li circondano. Le vene ovariche e i peduncoli vascolari vengono rimossi fino alla regione di biforcazione e l'anastomosi terminolaterale viene applicata all'arteria e alle vene iliache della ricevente. Le vene ovariche vengono anastomizzate unilateralmente alla vena uterina o alla vena iliaca esterna della ricevente per garantire un miglior ritorno venoso¹⁰ (figura 1).

Dopo l'espanto l'utero viene raffreddato facendo scorrere una soluzione fredda di conservazione attraverso i vasi sanguigni per impedirne il danneggiamento (cosiddetto "tempo di ischemia"). L'intervento chirurgico sulla ricevente inizia quando manca circa un'ora alla conclusione dell'intervento sulla donatrice¹¹.

L'intervento sulla ricevente inizia con la connessione dei vasi sanguigni dell'utero, per iniziare una perfusione

Figura 1. Anastomosi utero trapiantato.

Da: www.the-scientist.com/the-nutshell/first-uterus-transplant-in-us-33944



dell'organo e si conclude con la connessione del legamento utero-pelvico sul terzo superiore della vagina.

Prima della chiusura dell'addome è necessario accertarsi che vi sia un buon flusso sanguigno e che i legamenti riescano a mantenere in sede il graft anche in caso di successiva gravidanza. Dopo il trapianto sia la donatrice che la ricevente trascorrono una notte in degenza post-chirurgica e successivamente vengono trasferite nel reparto di chirurgia, dove rimangono per circa una settimana¹².

A questo punto la ricevente inizia la terapia immunosoppressiva per evitare il rigetto.

Per monitorare strettamente il flusso sanguigno nell'utero viene utilizzata la flussimetria doppler e vengono effettuate visite ginecologiche ad intervalli regolari per verificare l'aspetto della cervice uterina.

Il ciclo mestruale riprende generalmente dopo uno-due mesi dopo il trapianto proseguendo ad intervalli regolari. Durante i 12 mesi iniziali, l'organo trapiantato deve essere esaminato con frequenza, per assicurarsi che il flusso sanguigno dell'utero sia normale e che non ci siano segnali di rigetto. Nei primi 6 mesi le dosi di immunosoppressore saranno maggiori al fine di prevenire

episodi di rigetto. Piccole alterazioni citologiche possono essere viste al microscopio e necessitano di un trattamento cortisonico di 5 giorni senza che questo determini un danno permanente dell'organo. Durante il primo anno post-trapianto con regolarità deve essere valutato il livello di immunosoppressore nel sangue¹³.

La gravidanza nella trapiantata di utero

Se il trapianto ha successo, in termini di assenza di rigetto, buona vitalità dell'organo con efficace perfusione, e ripresa della ciclicità mestruale, può essere programmata una gravidanza.

Questa di solito avviene con tecniche di procreazione medicalmente assistita come la tecnica FIVET (fecondazione in vitro ed *embryo transfer*). Si tratta di una tecnica di PMA di secondo livello che consiste nella fecondazione, in vitro, grazie all'unione dei gameti femminili con quelli maschili e nel successivo impianto dell'embrione nell'utero della donna.

Nel caso sia assente l'utero ma siano presenti e attive le ovaie, e la donna voglia tentare di avere una gravidanza con trapianto di utero, è opportuno che si sottoponga al prelievo di ovociti prima del trapianto. Infatti il primo step della FIVET è rappresentato dalla stimolazione ovarica. Si tratta di una tappa necessaria per indurre la produzione di follicoli a livello ovarico. Questo passaggio viene realizzato mediante la somministrazione di farmaci come le gonadotropine che hanno la funzione di stimolare le gonadi. L'obiettivo è di far in modo che le ovaie producano un numero maggiore di ovociti, invece di uno soltanto come avviene normalmente, al fine di ricavare una maggiore quantità di embrioni.

È bene ricordare che le gonadotropine hanno un importante effetto di stimolo sull'attività coagulativa, pertanto è consigliabile procedere alla stimolazione ovarica prima del UTx per non esporre la donna al rischio di eventi trombotici¹⁴.

Nel caso non siano presenti le ovaie si procede con un'ovodonazione, gli ovociti possono essere fecondati con gli spermatozoi del partner se ritenuti idonei, in caso

contrario possono essere impiantati embrioni creati con donazione di entrambi i gameti.

In Italia non è consentito unire al trapianto di utero anche le gonadi perché espressamente vietato dalla Legge 1° aprile 1999, n. 91 “Disposizioni in materia di prelievi e di trapianti di organi e di tessuti”, art. 3 punto 3.

Il trasferimento in utero avviene tramite un’apposita siringa-catetere che consente di depositare gli embrioni sul fondo dell’utero.

È possibile trasferire più embrioni, allo scopo di aumentare le possibilità di attecchimento; nel caso di successivo sviluppo di più feti può essere necessario procedere ad una selezione (embrioriduzione) facendo sopravvivere un solo feto per non esporre il graft al sovraccarico di una gravidanza gemellare.

La terapia immunosoppressiva basata su ciclosporina o tacrolimus, con o senza steroidi e azatioprina, è indicata durante la gravidanza, mentre sirolimus/everolimus e mofetil micofenolato (MMF) sono controindicati in quanto teratogeni¹⁵.

L’immunosoppressione espone la gravida ad un maggior rischio di contrarre infezioni, in particolare da citomegalovirus, che possono avere effetti teratogeni.

Non vi sono molti dati presenti in letteratura relativamente alle possibili complicanze di una gravidanza insorta dopo UTx, tuttavia sono descritti una maggior incidenza di parto pretermine, ritardo di crescita, preclampsia nelle trapiantate di organo¹⁶.

Il parto avviene mediante taglio cesareo programmato in epoca pretermine.

Dopo il parto è opportuno valutare se la donna vuole avere altre gravidanze, in caso contrario può essere programmata l’isterectomia. La rimozione dell’utero trapiantato consente alla donna di cessare l’assunzione dei farmaci immunosoppressori per evitare l’esposizione ai rischi che questi comportano.

Conclusioni

I progressi della medicina hanno indotto molte donne a pensare che tutto si possa ottenere da questa, special-

mente quando si tratta del tema della fertilità.

Il trapianto di utero può dare alle donne affette da agenesia uterina o isterectomizzate la possibilità di ottenere una gravidanza.

Il prelievo di utero e i relativi esami per accertare l’assenza di patologia dell’apparato riproduttivo contribuiscono alla sicurezza del processo di trapianto degli altri organi.

Il ricorso all’adozione o alla pratica della maternità surrogata può non appagare pienamente i desideri di maternità, privando la donna dell’esperienza della gestazione; inoltre sul tema della surrogazione della maternità possono sussistere indubbie questioni etiche e pericolosi risvolti legali.

Se il trapianto può essere utile a regalare alla donna l’esperienza della maternità, espone la stessa ad una gravidanza ad alto rischio per le complicanze ostetriche e per la necessità di sottoporsi a taglio cesareo. Inoltre le donne che desiderano intraprendere questo percorso devono accettare il rischio relativo all’intervento chirurgico e di sottoporsi a terapia immunosoppressiva senza alcuna garanzia circa il reale sviluppo di una gravidanza.

In caso di rigetto, difetti di vascolarizzazione del graft o altre complicanze che possano insorgere dopo il trapianto, e che obbligano all’isterectomia, si può avere un grave trauma psicologico in una donna evidentemente determinata a cercare una gravidanza.

Potrebbe essere utile definire il periodo massimo di permanenza dell’utero trapiantato quando non si riesca ad avere una gravidanza, questo allo scopo di evitare alla donna una inutile esposizione ai farmaci immunosoppressori.

Sono necessari maggiori dati per poter giungere a conclusioni certe circa l’efficacia procreativa di organi prelevati da vivente o da cadavere in morte cerebrale, analogamente dovranno essere indagati l’età della donatrice e i tempi di ischemia a cui l’organo è stato esposto relazionandoli con i risultati relativi alla funzionalità dell’utero trapiantato ed all’insorgenza di gravidanze per giungere alla definizione di organo ottimale per il trapianto. •

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Marco Tanini

SOS Donazioni organi e tessuti USL Toscana Centro
Ospedale Piero Palagi
Viale Michelangelo 41
Firenze 50125
marco.tanini@uslcentro.toscana.it

Bibliografia

1. www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=2578&lng=IT
2. Fageeh W, Raffa H, Jabbad H, Marzouki A. Transplantation of the human uterus. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 76: 245-51.
3. Nováčková M, Pastor Z, Matěcha J, Čekal M, Froněk J. Possibility of uterus transplantation trial in Czech Republic - indications, research and clinical experience. *Cas Lek Cesk* 2017; 156: 28-35.
4. Ozkan O, Erman Akar M, Ozkan O, et al. Preliminary results of the first human uterus transplantation from a multiorgan donor. *Fertil Steril* 2013; 99: 470-6.
5. Lavoué V, Vigneau C, Duros S, et al. Which donor for uterus transplants: brain-dead donor or living donor? A systematic review. *Transplantation* 2017; 101: 267-73.
6. Gauthier T, Piver P, Pichon N, et al. Uterus retrieval process from brain dead donors. *Fertil Steril* 2014; 102: 476-82.
7. Sadık Şahin, Selçuk Selçuk, Mustafa Eroğlu, Ateş Karateke. Uterus transplantation: experimental animal models and recent experience in humans. *Turk J Obstet Gynecol* 2015; 12: 38-42.
8. Wranning CA, Dahm-Kähler P, Mölne J, Nilsson UA, Enskog A, Brännström M. Transplantation of the uterus in the sheep: oxidative stress and reperfusion injury after short-time cold storage. *Fertil Steril* 2008; 90: 817-26.
9. Brännström M. Uterine transplantation: a future possibility to treat women with uterus factor infertility? *Minerva Med* 2007; 98: 211-6.
10. Chmel R, Novackova M, Janousek L, et al. Reevaluation and lessons learned from the first 9 cases of a Czech uterus transplantation trial: Four deceased donor and 5 living donor uterus transplantations. *Am J Transplant* 2018. doi: 10.1111/ajt.15096. [Epub ahead of print].
11. Sieunarine K, Lindsay I, Ungar L, Del Priore G, Smith JR. Cold ischaemic preservation of human uterine tissue. *Int Surg* 2008; 93: 366-72.
12. Favre-Inhofer A, Rafii A, Carbonnel M, Revaux A, Ayoubi JM. Uterine transplantation: review in human research. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018; 47: 213-21.
13. Kvarnström N, Järholm S, Johannesson L, Dahm-Kähler P, Olausson M, Brännström M. Live donors of the initial observational study of uterus transplantation-psychological and medical follow-up until 1 year after surgery in the 9 cases. *Transplantation* 2017; 101: 664-70.
14. Gurunath S, Vinekar S, Biliangady R. Assisted reproductive techniques in a patient with history of venous thromboembolism: a case report and review of literature. *J Hum Reprod Sci* 2018; 11: 193-7.
15. Johannesson L, Kvarnström N, Mölne J, et al. Uterus transplantation trial: 1-year outcome. *Fertil Steril* 2015; 103: 199-204.
16. Fang YE, Nayyar R, Diplock H. An audit of pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients at a metropolitan hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2018. doi: 10.1111/ajo.12815.