Szanowni Państwo!

Zgodnie z przyjętym schematem, zamieszczamy krótki artykuł poglądowy dotyczący zagadnienia endometriozy, która była tematem testu poprzedniego wydania *Przeglądu Menopauzalnego*.
Bieżący numer zawiera nowe pytania, obejmujące swoim zakresem problem poronień samoistnych.

Łączę wyrazy szacunku

Grzegorz Jakiel

Endometrioza

Endometriosis

Grzegorz Jakiel, Dorota Robak-Chołubek, Joanna Tkaczuk-Włach

Przegląd Menopauzalny 2006; 2: 126–129

W pracy przedstawiono współczesne spojrzenie na zagadnienia związane z problemem endometriozy.

Endometrioza jest powszechnym, estrogenozależnym, łagodnym schorzeniem ginekologicznym, często skojarzonym z dolegliwościami bólowymi oraz niepłodnością. Charakteryzuje się ona obecnością czynnych struktur błony śluzowej macicy poza jej jamą. Po raz pierwszy została opisana w 1860 r. przez von Rokitansky'ego, który opublikował doniesienie o przebudowie wywołanej przez komórki endometrium w obrębie macicy i zrębu jajnika, natomiast określenie *endometriosis* wprowadził do słownika medycznego Sampson w roku 1927 [1].

Częstość występowania

Częstość występowania endometriozy w populacji kobiet, niezgłaszających dolegliwości, wg różnych źródeł szacowana jest na ok. 2–10%, natomiast w populacji kobiet z zespołem bólowym miednicy i/lub niepłodnych endometrioza występuje w ok. 35–50% [1, 2]. Schorzenie to może dotykać również dziewcząt jeszcze przed pierwszym krwawieniem miesiączkowym [3].

Ustalenie rzeczywistej częstości występowania tego schorzenia jest niezwykle trudne, ponieważ ostateczna diagnoza może być postawiona jedynie podczas laparotomii lub laparoskopii i powinna być potwierdzona histopatologicznie, natomiast u części kobiet endometrioza może przebiegać zupełnie bezobjawowo. Istnieją doniesienia, że u kobiet z endometriozą bezobjawową, rozpoznaną przypadkowo w trakcie zabiegu sterylizacji, ryzyko pojawienia się objawów, nawet w odległej przyszłości, jest niskie [4]. Laparoskopia jest obecnie *złotym standardem* w diagnostyce tego schorzenia [1], a możliwość zastosowania zweryfikowanej klasyfikacji Amerykańskiego Towarzystwa Płodności (rAFS) pozwala na ocenę rozległości schorzenia [5]. W celu zapoznania się z klasyfikacją rAFS odsyłamy do odpowiedniej literatury.

Epidemiologia

Z uwagi na estrogenozależność, na endometriozę chorują najczęściej kobiety w wieku rozrodczym, a więc między 15. a 45. rokiem życia. Czynniki ryzyka predysponujące do wystąpienia endometriozy obejmują: wczesną pierwszą miesiączkę, krótkie cykle miesiączkowe, długie krwawienia miesiączkowe, rodzinne występowanie i są odwrotnie proporcjonalne do liczby porodów. Istnieje również związek pomiędzy masą ciała a występowaniem ognisk endometriozy – niska masa predysponuje do rozwoju choroby [6]. Nie można również wykluczyć, że poprzez tryb życia, kobieta może potencjalnie wpływać na poziom estrogenów – spożywanie kofeiny i alkoholu zwiększa ryzyko endometriozy, zaś wysiłek fizyczny

może je zmniejszać [7]. W ostatnich latach zwrócono uwagę także na możliwy wpływ środowiska, w tym przede wszystkim diety zawierającej związki chemiczne o działaniu zaburzającym układ wydzielania wewnętrznego (*endocrine-disruptors*), takie jak dioksyny, polichlorek dwufenylu i inne. Doniesienia na ten temat są jednak sprzeczne i należy stwierdzić, że do chwili obecnej nie ma jednoznacznych danych epidemicznych wskazujących na zwiększone ryzyko występowania endometriozy po ekspozycji na substancje z grupy EDCs [8, 9].

Klinika schorzenia

Obraz kliniczny w endometriozie jest bardzo zróżnicowany. Wywiad oraz badanie ginekologiczne mogą pomóc we właściwym ukierunkowaniu diagnostyki, jednak same w sobie nie dają możliwości postawienia właściwego rozpoznania. Klasyczne objawy towarzyszące endometriozie obejmują: bolesne miesiączkowanie, głęboką dyspareunię, *wędrujące* bóle miednicy oraz niepłodność [10]. Jest to jednak jedynie *wierzchołek góry lodowej* problemu związanego z diagnostyką endometriozy. W wielu przypadkach, od momentu zgłoszenia się do ginekologa z problemami opisanymi wyżej – do postawienia prawidłowej diagnozy, z wdrożeniem właściwego leczenia, upływają lata [11]. Inne objawy mogące towarzyszyć powikłaniom związanym z nieprawidłową lokalizacją błony śluzowej macicy obejmują kombinację dyschezji (bolesnego oddawania stolca), skojarzonej z krwawieniem miesiączkowym, z krwią w stolcu i/lub z krwiomoczem. Charakterystyczny w diagnostyce różnicowej jest fakt nieadekwatnej reakcji bólowej w porównaniu z rozmiarami ognisk endometriozy i stopniem zaawansowania choroby wg rAFS [4, 12, 13]. Objawy powracają na ogół cyklicznie, poprzedzając miesiączkę i/lub jej towarzysząc. Lokalizacja ognisk endometriozy obejmuje najczęściej otrzewną miednicy mniejszej, szczególnie zagłębienie Douglasa. W jajnikach mamy do czynienia z tworzeniem się torbieli endometrialnych, natomiast w obrębie mięśnia macicy możemy spotkać ogniska endometriozy śródmacicznej zwanej adenomiozą.

Rozpoznawanie

Jak wspomniano wyżej, *złotym standardem* pozostaje laparoskopia z weryfikacją histopatologiczną [1]. Ultrasonografia przezpochwowa znajduje zastosowanie w diagnostyce cystycznych zmian endometrialnych w obrębie jajników [14]. Od lat 80. ubiegłego wieku wiadomo o związku podwyższonego poziomu CA-125 w surowicy krwi, z obecnością endometriozy o średnim i ciężkim przebiegu – współcześnie proponuje się rutynowe wykonywanie tego badania wśród kobiet diagnozowanych z powodu niepłodności [15].

Etiologia i patogeneza

Do chwili obecnej nie wyjaśniono definitywnie patomechanizmów powstawania tego schorzenia. Istnieje wiele teorii, z których najbardziej rozpowszechnioną jest teoria wstecznego miesiączkowania, tj. cofania się przez jajowody krwi miesiączkowej, z następowym wszczepianiem się komórek endometrialnych w otrzewną. Po raz pierwszy zjawisko to zostało opisane przez Sampsona w latach 20. ubiegłego stulecia. Obecnie wszczepianie w otrzewną tłumaczy się lokalnym zaburzeniem mechanizmów zapobiegających adhezji, ze wzmożoną produkcją przez makrofagi cytokin, m.in. czynnika TNF-α (*tumor necrosis factor*) oraz interleukin [16]. Można to określić mianem *nieoptymalnej, niedojrzałej,* miejscowej odpowiedzi immunologicznej [1]. Zjawiska immunologiczne odgrywają coraz większą rolę w tłumaczeniu możliwych patomechanizmów postawania ognisk endometriozy. Badania wskazują na zmienioną odporność humoralną i komórkową [17]. Co więcej, istnieją doniesienia o statystycznie częstszym występowaniu razem z endometriozą niektórych schorzeń immunologicznych, takich jak toczeń trzewny, reumatoidalne zapalenie stawów, niedoczynność tarczycy [18].

Inną drogą powstawania ognisk endometriozy może być metaplazja komórek celomicznych, komórek z pierwotnej jamy ciała – teoria ta, pierwotnie zaproponowana przez Meyera, pozwala na wytłumaczenie obecności ognisk endometriozy w miejscach, gdzie nie można wytłumaczyć zjawiska miesiączkowaniem wstecznym [19].

Zostało potwierdzone, że czynnikami wpływającymi na rozwój tego schorzenia mogą być uwarunkowania genetyczne [20]. Po raz pierwszy dziedziczne aspekty endometriozy zostały opisane w *American Journal of Obstetrics and Gynecology* przed 25 laty [21]. Obecnie wymienia się grupę genów, które mogą umożliwiać powstawanie endometriozy. Zalicza się do nich m. in. gen cytochromu P450 1A1, geny receptorów estrogenowych, progesteronowych i androgennych, a także gen p53.

Leczenie

Główne cele leczenia endometriozy – to po pierwsze – usunięcie objawów choroby, a więc leczenie przeciwbólowe, po drugie – zapobieganie postępowi choroby, po trzecie – wspomaganie płodności, w przypadku oczekiwań prokreacyjnych [22]. W związku z tym forma leczenia może obejmować leczenie farmakologiczne, operacyjne, skojarzone: farmakologię i zabieg operacyjny oraz techniki wspomaganego rozrodu podparte farmakoterapią i/lub ewentualnym zabiegiem operacyjnym.

Leczenie farmakologiczne pozwala na bardzo skuteczne usunięcie takich objawów, jak bolesne miesiączkowanie, dyspareunia czy ból towarzyszący endome-

triozie. Zastosowanie znalazły tu analgetyki, dwuskładnikowe tabletki antykoncepcyjne, progestageny, Danazol i gestrinon, oraz analogi GnRH.

Współczesne terapie mają na celu modulację środowiska hormonalnego, poprzez naśladowanie stanów, w których endometrioza jest rzadko spotykana, takich jak np. menopauza i ciąża. Przez hamowanie produkcji steroidów przez jajniki, które normalnie stymulują wzrost błony śluzowej jamy macicy, osiąga się stan, w którym można zapobiec proliferacji ektopowego endometrium, doprowadzając do jego atrofii [22, 23].

Spośród leków przeciwbólowych w objawowym, wspomagającym leczeniu endometriozy manifestującej się zespołem bólowym miednicy najczęściej stosowany jest ibuprofen oraz diclofenac [22].

Doustne leki antykoncepcyjne (*oral contraceptive* – OC), blokując oś podwzgórze-przysadka-jajnik wpływają hamująco na pracę jajników. Jednak doniesienia na ten temat pochodzą głównie z prac omawiających preparaty starszej generacji, o ograniczonym przełożeniu na współczesne preparaty niskodawkowe. W randomizowanym badaniu porównawczym z 1993 roku stwierdzono w potwierdzonej endometriozie ze współistniejącym średnim lub ciężkim zespołem bólowym znaczące obniżenie dolegliwości związanych z dyspareunią po 6-miesięcznym leczeniu niskodawkowym OC, porównywalne z leczeniem gosereliną [24].

Progestageny działają poprzez stworzenie w organizmie środowiska hipoestrogennego, z dodatkowym działaniem hipergestagennym [25]. Jednym z gestagenów najczęściej stosowanych w leczeniu endometriozy, jest octan medroxyprogesteronu [22].

Danazol i gestrinon są strukturalnymi pochodnymi testosteronu. Obie substancje w podobnym stopniu redukują objawy choroby oraz wielkość ognisk, mają podobne działania uboczne, typowe dla działań androgennych. Dawka 400–800 mg Danazolu jest wystarczająca do uzyskania braku owulacji, braku miesiączki i atrofii endometrium [10].

Analogi GnRH (a-GnRH) przez wielu są uważane za terapię z wyboru w leczeniu endometriozy. Są one syntetycznymi oligopeptydami, pochodnymi naturalnego GnRH. Ich działanie polega na uzyskaniu przewlekłego stanu niedoboru wydzielania natywnych gonadotropin, skutkującego hipoestrogenizmem. Powszechnie znane są uboczne działania analogów GnRH, związane z objawami wypadowymi. Długotrwała terapia a-GnRH wiąże się również z utratą gęstości kości (*bone mineral density* – BMD). Skutki związane z obecnością uderzeń gorąca, czy suchości pochwy można zminimalizować przez podawanie estrogenów i gestagenów, jak w hormonalnej terapii zastępczej, bez obniżenia działania terapeutycznego [26]. Stosowanie a-GnRH przez 6 mies. doprowadza do 3–4-% zmniejszenia gęstości BMD w obrębie kości kręgosłupa, co można porównać z 6-miesięcznym okresem karmienia piersią lub takim samym okresem menopauzy [10]. Większość analogów GnRH znacząco redukuje objawy oraz zmniejsza ilość ognisk endometriozy w czasie ograniczonym do 6 mies., ze względu na spadek BMD w okresie leczenia [22].

Leczenie operacyjne endometriozy jest obecnie preferowaną metodą postępowania i obejmuje laparoskopowe usuwanie ognisk endometriozy. Często jest to w pierwszym etapie operacji procedura typowo diagnostyczna, by po postawieniu rozpoznania stać się procedurą terapeutyczną [22]. W zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz oczekiwań pacjentki stosuje się odpowiednie leczenie operacyjne – od powierzchownego usunięcia zmian z otrzewnej, przez wycięcie torbieli endometrialnych i usunięcie ognisk z przestrzeni odbytniczo-pochwowej, po wycięcie macicy z przydatkami. Niepłodność współistniejąca z endometriozą stanowi problem, z którym klinicysta spotyka się wielokrotnie w praktyce. Preferowaną metodą diagnostyczno-leczniczą jest laparoskopia. Laparoskopowe usunięcie ognisk endometriozy w I° i II° wg rAFS zwiększa 2-krotnie prawdopodobieństwo zajścia w ciążę [27].

Piśmiennictwo

1. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. Lancet 2004; 364: 1789-99.
2. Strathy JH, Molgaard CA, Coulam CB, et al. Endometriosis and infertility: a laparoscopic study of endometriosis among fertile and infertile women. Fertil Steril 1982; 38 (6): 667-72.
3. Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. J Pediatr Adolesc Gynecol 2003; 16 Suppl. 3: S3-11.
4. Moen MH, Stokstad T. A long-term follow-up study of women with asymptomatic endometriosis diagnosed incidentally at sterilization. Fertil Steril 2002; 78 (4): 773-6.
5. The American Fertility Society: Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. Fertil Steril 1985; 43 (3): 351-2.
6. Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GM. Association of endometriosis with body size and figure. Fertil Steril 2005; 84 (5): 1366–74.
7. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. Ann N Y Acad Sci 2002; 955: 11-22.
8. Pauwels A, Schepens PJ, D'Hooghe T, et al. The risk of endometriosis and exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls: a case-control study of infertile women. Hum Reprod 2001; 16 (10): 2050-5.
9. Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, et al. Associations between serum levels of selected organochlorine compounds and endometriosis in infertile Japanese women. Environ Res 2005; 99 (1): 118-25.
10. Tierney R, Prentice A. The medical management of endometriosis. Rev Gynaecol Pract 2 (2002) 91-98.
11. Hadfield R, Mardon H, Barlow D, et al. Delay in the diagnosis of endometriosis: a survey of women from the USA and the UK. Hum Reprod 1996; 11 (4): 878-80.
12. Szendei G, Hernadi Z, Devenyi N, et al. Is there any correlation between stages of endometriosis and severity of chronic pelvic pain? Possibilities of treatment. Gynecol Endocrinol 2005; 21 (2): 93-100.
13. Somigliana E, Infantino M, Candiani M, et al. Association rate between deep peritoneal endometriosis and other forms of the disease: pathogenetic implications, Hum Reprod 2000; 19 (1), 168-71.
14. Moore J, Copley S, Morris J, et al. A systematic review of the accuracy of ultrasound in the diagnosis of endometriosis. Ultrasound Obstet Gynecol 2002; 20 (6): 630-4.
15. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis Fertil Steril 1998; 70 (6): 1101-8.

16. Rana N, Braun DP, House R, et al. Basal and stimulated secretion of cytokines by peritoneal macrophages in women with endometriosis. Fertil Steril 1996; 65 (5): 925-30.
17. Lebovic DI, Mueller MD, Taylor RN. Immunobiology of endometriosis. Fertil Steril 2001; 75 (1): 1-10.
18. Sinaii N, Cleary SD, Ballweg ML, et al. High rates of autoimmune and endocrine disorders, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and atopic diseases among women with endometriosis: a survey analysis, Hum Reprod 2002; 17 (10): 2715-24.
19. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril 1997; 68 (4): 585-96.
20. Stefansson H, Geirsson RT, Steinthorsdottir V, et al. Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis, Hum Reprod 2002; 17 (3): 555-9.
21. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, et al. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. Am J Obstet Gynecol 1980; 137 (3): 327-31.
22. Donnez J, Today's treatments: medical, surgical and in partnership. Int J Gynaecol Obstet 1999; 64 Suppl. 1: S5-13.
23. Zeitoun KM, Bulun SE. Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. Fertil Steril 1999; 72 (6): 961-9.
24. Vercellini P, Trespidi L, Colombo A, et al. A gonadotropin-releasing hormone agonist versus a low-dose oral contraceptive for pelvic pain associated with endometriosis. Fertil Steril 1993; 60 (1): 75-9.
25. Cirkel U, Medical treatment of symptomatic endometriosis. Hum Reprod 1996; 11 Suppl 3: 89-101.
26. Pierce SJ, Gazvani MR, Farquharson RG. Long-term use of gonadotropin-releasing hormone analogs and hormone replacement therapy in the management of endometriosis: a randomized trial with a 6-year follow-up. Fertil Steril 2000; 74 (5): 964-8
27. Marcoux S, Maheux R, Berube S. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. Canadian Collaborative Group on Endometriosis. N Engl J Med 1997; 337 (4): 217-22.

Prawidłowe odpowiedzi do
Testowego programu edukacyjnego dotyczącego endometriozy zamieszczonego w nr 1/2006 Przeglądu Menopauzalnego

1a; 2c; 3b; 4d; 5a; 6d; 7b; 8a; 9d; 10c; 11b; 12b; 13c; 14d; 15b