

UVEREJNENÉ: 4.10.2012

LEKÁRSKE LISTY

Rubrika: Gynekológia

Strana / správa03

Autori: MUDr. Ján Varga, MUDr. Viera Fialkovičová, prof. MUDr. Alexander Ostró, CSc.,

II. gynekologicko-pôrodnická klinika LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice

Problém endometriózy

Endometrióza predstavuje estrogén dependentné ochorenie s výskytom endometriálneho tkaniva mimo uterus, ktoré postihuje prevažne ženy v reprodukčnom veku. Pre laickú verejnosť zahŕňa bolesť viazanú na menštruačný cyklus či pohlavný styk a najmä častú neplodnosť.

Endometrióza bola prvýkrát opísaná pôvodom českým lekárom Rokitsanským koncom 18. storočia. Napriek rozvoju diagnostiky a terapie zostáva ochorením neprebádaným.

Patogenéza

Endometriálne tkanivo sa môže ektopicky vyskytovať kdekoľvek v tele, postihuje najmä orgány malej panvy, ale boli opísané aj nálezy v brušnej a hrudnej dutine či postihnutie kolenného kĺbu a mozgu. Správa sa ako normálne endometriálne tkanivo, teda prebieha v ňom menštruačný cyklus viazaný na produkciu hormónov. Problém spôsobuje uvoľňovanie samotného endometriálneho tkaniva, ktoré irituje okolité tkanivá, s možným vznikom jazvovitého tkaniva až adhézií na okolité orgány. Konečným štádiom môže byť obliterácia malej panvy, tzv. „frozen pelvis“. Tento proces je bolestivý, najmä počas menštruačného cyklu, avšak môže prebiehať aj celkom inaparentne.

Endometrióza má 3 podoby: peritoneálne endometriálne ložiská, endometrioma a adhézie. Najčastejším miestom výskytu sú štruktúry malej panvy, ovária, Douglasov priestor, ligamentá uteru, rektovaginálne septum, cervix uteru a inguinálne hernie. Extrapelvický výskyt zahŕňa rektosigmu, ileum, apendix a stenu abdomenu. Endometrióza je potvrdená pri 15 - 44 % prípadoch laparoskopii alebo laparotómií u žien reprodukčného veku. Endometrická masa je nodulárna alebo cystická, viacnásobná a so znakmi zakrvácania do lézie. Tri znaky endometriózy sú potenciálne endometrické ložiská (nodulárna endometrióza), endometriómy (endometriózne cysty, čokoládové cysty) a adhézie. Peritoneálne ložiská poukazujú na prítomnosť endometriálnych epitélií a strómy uložených v seróznom tkanive peritoneálnej dutiny. Ložiská sú vysoko vaskularizované lézie. Endometriózne cysty sú obyčajne mnohopočetné a bilaterálne. Pre MRI sú homogénne, hyperechogénne pre signál T1 a

pre T2 majú relatívne nízku intenzitu. Endometriálne cysty môžu mať na periférii nízku intenzitu signálu, čo predstavuje hemosiderín alebo vláknitú kapsulu.

Príčina ektopickej lokalizácie aktívneho endometria je nejasná a vysvetľuje ju viacero v súčasnosti akceptovaných teórií: implantačná teória predpokladá prítomnosť retrográdneho menštruačného krvácania, prítomnosť viditeľných endometriálnych buniek v menštruačnej krvi a adhérenciu, implantáciu a proliferáciu endometriálnych buniek; indukčná teória sa zakladá na predpoklade, že endometrióza vzniká následkom diferenciácie mezenchýmových buniek pôsobením látok, ktoré sa uvoľňujú degenerujúcim endometriom; teória „in situ“ vysvetľuje vznik endometriózy na akomkoľvek mieste formou coelomovej metaplázie z rudimentárnych Mullerových alebo Wolfových vývodov; kombinovaná teória predpokladá, že peritoneálna endometrióza vzniká ako následok retrográdnej implantácie, ovariálna forma coelomovou metapláziou a endometrióza rektovaginálneho septa zo zvyškov Mullerových vývodov.

Etiológia

Prevalencia tohto ochorenia sa odhaduje v rozpätí 3 - 10 % u žien v reprodukčnom veku. Etiológia je multifaktoriálna, zahŕňa faktory vonkajšieho prostredia, imunologické, endokrinné a genetické, aj keď presná príčina ani terapia stále nebola jasne určené. Medzi rizikové faktory patria nuliparita, pozitívna rodinná anamnéza, menštruačný cyklus kratší než 27 dní a krvácanie dlhšie než 8 dní, antikoncepcia brániaca normálnemu menštruačnému cyklu ako aj prekonaná infekcia panvy. Teória, ktorá spája skorý nástup menarché s vývinom tohto bolestivého gynekologického ochorenia hovorí, že menarché v 11 rokoch alebo ešte skôr zvyšuje expozíciu ženy menštruácii počas jej reprodukčného života, a tým aj zvyšuje riziko endometriózy. V štúdiu publikovanej v Nature Genetics výskumníci porovnali gény 5586 žien s endometriózou s 9331 ženami bez endometriózy. Výsledky ukázali, že ženy s dvoma rozličnými genetickými variáciami boli náchylnejšie mať endometriózu. Prvá variácia je na chromozóme 7 a predpokladá sa jej úloha vo vývoji uteru. Druhá je na chromozóme 1, ktorý zohráva úlohu vo vývoji ženských pohlavných orgánov. Je ešte potrebných niekoľko štúdií pre potvrdenie, že tieto dve genetické variácie hrajú úlohu pri vzniku endometriózy, čo by však mohlo viesť k zlepšeniu diagnostiky a terapie.

Klinický obraz

O podozrení na diagnózu endometriózy môžeme hovoriť u žien s pelvic pain syndrómom a/alebo subfebrilitami, aj keď môže prebiehať celkom asymptomaticky. Toto ochorenie má progresívny charakter v 50 % prípadov, ale miera progresie a jej rizikové faktory sú neznáme. Primárnym symptómom je teda bolesť v panvovej oblasti, často asociovaná s menštruačným cyklom. Aj keď má väčšina žien kŕče počas menštruácie, pacientky s endometriózou ich pociťujú silnejšie a horšie než bežne. Tiež zvyknú priznávať, že bolesť je časom stále silnejšia. Najčastejšími symptómami sú dysmenorrhea, dyspareunia, menorrhagia, menometrorrhagia, infertilita a iné (únava, obstipácia, nauzea, najmä počas menštruácie). Endometrióza preto môže byť zamenená napríklad s hlbokým zápalom panvy (PID) alebo ovariálnymi cystami.

Ženy s postihnutím gastrointestinálneho traktu môžu trpieť na narušenú funkciu čriev, dyschéziu, cyklickú hematochéziu alebo aj črevnú obštrukciu. Hepatálna forma endometriózy sa môže prejavovať cyklickou subkostálnou bolesťou vpravo. Endometrióza močového traktu zahŕňa hematóriu, dyziúriu, časté a urgentné močenie. Endometrióza močového mechúra sa prejavuje symptómami podobnými intersticiálnej cystitíde, kým postihnutie obličiek, aj keď veľmi vzácné, sa prejavuje predominantne ako bolesť brucha a hematória. Postihnutie ureterov môže spôsobiť bolesť v boku a bedrách kvôli čiastočnej alebo úplnej stenóze. Zaujímavosťou je zistenie uretrálnej endometriózy u 4,4 % pacientov s rektovaginálnou endometriózou. Endometrióza v pľúcach a bránici je zriedkavá. Pacientky pociťujú symptómy ako dychová nedostatočnosť, bolesť na hrudi a v ramenách alebo môže prebiehať asymptomaticky. Endometrióza pľúcneho parenchýmu bola prvý raz opísaná Schwarzom v roku 1938. Spontánny pneumothorax asociovaný s menštruačným cyklom bol opísaný v roku 1958. Za zmienku stojí, že je málo správ o bilaterálnom ochorení a nie sú žiadne reporty potvrdzujúce bilaterálnu pľúcnu parenchymatóznu endometriózu.

Diagnostika

Pre správne určenie diagnózy je potrebná dôkladná anamnéza, palpačné vyšetrenie, ultrazvuk, prípadne aj magnetická rezonancia. V niektorých prípadoch, najmä mierneho stupňa závažnosti, môže byť palpačný nález úplne všedný. Ideálne by preto malo byť palpačné vyšetrenie vykonané, ak pacientka pociťuje aspoň nejaké symptómy, prednostne počas menštruácie, kedy môže byť jednoduchšie detekovať a lokalizovať oblasti s endometrióznym ložiskom. Kompletné fyzikálne vyšetrenie je zriedka cenné, pokiaľ pacientka nepociťuje ohniská cyklickej bolesti evokujúce endometriózu v negynekologických orgánoch. Ďalším vyšetrením môžu byť laboratórne testy, avšak konkrétne markery pre endometriózu nie sú určené. Možným markerom by mohol byť onkomarker CA-125. Pôvodne zvýšené hodnoty sérového CA-125 boli zistené u pacientok s invazívnym epiteliálnym karcinómom ovária. Avšak zvýšené hodnoty CA-125 sú nájdené aj v sére, menštruačnej tekutine a peritoneálnej tekutine žien s endometriózou. Hľadanie spoľahlivého markera endometriózy zahŕňa aj proteíny prirodzene produkované endometriom alebo produkované v priebehu imunitnej reakcie na endometriálne a endometriu podobné tkanivo. Markery s potenciálom detekcie endometriózy zahŕňali CA-72, CA-15-3, TAG-72 a CA-19-9, ale ukázali sa ako neakceptovateľné kvôli nízkej senzitivite. Vaginálny ultrazvuk je adekvátnou diagnostickou metódou pre zistenie ovariálnych endometriózných cyst a hlboko infiltratívnych endometriózných nodulov, ale neumožňuje detekovať peritoneálnu endometriózu alebo adhézie spôsobené endometrióznymi procesmi. Zlatým štandardom pre diagnostiku endometriózy teda naďalej ostáva laparoskopia, ideálne s histologickou verifikáciou.

Transvaginálne ultrazukové vyšetrenie by malo byť vykonané prednostne s použitím vysokej frekvencie (6 - 7,5 MHz) a s pomocou Dopplerovskej vizualizácie. V niektorých prípadoch, ako je endometrióza brušnej steny a močového mechúra, by mohol byť užitočný transabdominálny prístup. Transrektálny ultrazvuk sa ukázal ako užitočný pre diagnózu hlboko infiltrujúcej endometriózy. Magnetická rezonancia je nápomocná pre identifikáciu endometriómov. Občas môžeme vizualizovať solídne endometriózne infiltráty a adhézie. Je to prídavné zobrazujúce vyšetrenie, výhodné vo vybranej vysokorizikovej populácii. MRI má senzitivitu a špecificitu porovnateľnú alebo vyššiu než transvaginálny ultrazvuk. Vývoj neinvazívnej diagnostickej techniky pre endometriózu by znamenal

významný vplyv na kvalitu života pacientok, na efektívnosť terapie ako aj na ekonomickú stránku ochorenia.

Z výsledkov niekoľkých štúdií vyplýva, že až 65 % žien s endometriózou je na začiatku diagnostikovaných s iným ochorením a až 46 % navštívi minimálne 5 lekárov počas 8 rokov, kým sa dopátrajú k správnej diagnóze.

Neinvazívne metódy ako ultrazvuk, magnetická rezonancia či krvné testy zatiaľ neukazujú dostatočnú úspešnosť v diagnostikovaní tohto ochorenia.

Možnosti liečby

Terapia endometriózy je individuálna, berúc aj ohľad na želanie pacientky zachovať reprodukčnú schopnosť. Základom terapie je zmiernenie bolesti, zvýšenie šance otehotnieť a oddialenie relapsu ochorenia ako je najviac možné. Berúc do úvahy vysoký výskyt relapsu ochorenia asociovaný s terapiou chirurgickou aj hormonálnou, naďalej ostáva záujem o výskum terapie endometriózy. Najnovšie sa ukázali možné nové postupy, čo môže dramaticky zmeniť oblasť výskumu tohto ochorenia. Lokálna syntéza estrogénov a príslušné regulačné abnormality umožňujú použitie inhibítorov aromatázy a analógov GnRH alebo perorálnej antikoncepcie, či ich kombinácie. Terapia s použitím gestagénov ako sú selektívne modulátory progesterónových receptorov (SPRM) sa ukázala ako dobrá alternatíva alebo ako doplnková terapia. Klinické štúdie vo fáze II boli nedávno dokončené a ich výsledky ešte nie sú k dispozícii. Zápal ako kľúčový prvok endometriózy poskytuje širokú škálu možných cieľov terapie. Liečba anti-TNF-alfa inhibítormi ukázala sľubné výsledky v modeli paviána. Mnoho ďalších intervenčných možností môže byť zvažovaných na podklade stupňa endometriózy. Niektoré terapie sú zamerané na angiogénu, ďalší zásadný prvok vo vývoji a prežívaní endometriálneho tkaniva. Ďalšou možnosťou je zamerať sa na mechanizmus invázie cez blokovanie matrix metaloproteináz, kľúčových enzýmov v rekonštrukcii extracelulárnej matrix. Všetky tieto príklady jasne ukazujú širokú škálu možností terapie, aj keď niektoré sú stále vo fáze testovania na zvierati alebo in vitro. Mnoho ďalších liekov je vo fáze II alebo klinických štúdií (fáza III), vrátane nových antagonistov GnRH-receptorov, perorálnej antikoncepcie, agonistov beta-estrogénreceptorov a SPM (okrem iných).

Orálna antikoncepcia (OA) je terapia často navrhovaná mladým ženám s dysmenoreou, ktorá nie je adekvátne zmiernená nesteroidnými antiflogistikami (NSA). Supresia ovariálnych funkcií zlepšuje symptómy dysmenorey, avšak tie sa obyčajne vracajú po ukončení terapie. Preto sa prakticky s terapiou OA pokračuje niekoľko rokov, keďže sa to ukázalo ako efektívna prevencia opätovného návratu symptómov. Nie je preto nič nečakané, že je tu možnosť spojitosti medzi užívaním OA a endometriózou. Parazziniho štúdia v roku 1994 ukázala, že užívanie OA zvyšovalo riziko endometriózy, iné kohortné štúdie však preukázali znížené riziko. Všeobecne sa ale spojitosť medzi užívaním OA a endometriózou nedokázala. Možnou chybou bolo, že štúdie neuvádzali dôvod užívania OA a štádium endometriózy nebolo určené. Chirurgickou terapiou sa odstráni ložiská endometriózy, lieči sa neplodnosť, bolestivosť. Je vhodná v každom stupni endometriózy, v I. a II. zvyšuje pravdepodobnosť otehotnenia. Možný je otvorený prístup alebo laparoskopia, nasledované histologickým potvrdením diagnózy. Cysty ovárií pod 3 cm deštruujeme laserom, nad 3 cm sa snažíme zachovať čo najviac ovariálneho tkaniva, nasleduje 3-mesačná liečba agonistom GnRH, druhá

laparoscopia s vaporizáciou alebo koaguláciou steny cysty. Pri endometrióze rektovaginálneho septa excidujeme nodulus, často je nutné excidovať aj ložisko v zadnej stene pošvy kvôli metaplázii vaginálnej mukózy na endometriálne tkanivo. Hysterektómia je možnosťou voľby u pacientok, u ktorých nie je potrebné zachovať reprodukčnú schopnosť - avšak ako taká nie je efektívna, je potrebné potlačiť tvorbu estrogénov ováriami. Počas poslednej dekády zdokonalenie endoskopickéj technológie umožnilo gynekológom zistiť mnoho atypických endometriózných ložísk, o ktorých sa predtým nevedelo, čo umožnilo ich kompletnú excíziu alebo deštrukciu. Navyše, zdokonalené laparoskopické techniky nahradili otvorené operačné postupy aj pri ťažkých prípadoch. V takýchto prípadoch, často s chronickým pelvic pain syndrómom, laparoskopický prístup umožní lepší anatomický prístup s ochranou reprodukčných orgánov.