

13. ENDOMETRIÓZA

ENDOMETRIÓZA

- benigní estrogen-dependentní progresivní onemocnění postihující 5-15% žen ve fertilním věku
- **přítomnost endometriálních žláz a stromatu mimo jejich obvyklou lokalizaci** v děložní dutině
- **estrogenní dependence** - endometriózní buňky obsahují receptory pro steroidní hormony – růst ložisek je závislý na cyklické sekreci ovariálních steroidů (zejména estradiol)
- **progresivní onemocnění** – začíná vytvořením malých světlých papulek, které přecházejí v červená, hnědá a ž černá ložiska, dále dochází k tvorbě adhezí, jizvení, retrakci peritonea až frozen pelvis

RIZIKOVÉ FAKTORY

- bílá rasa
- prolongované vystavování endogenním estrogenům
 - časná menarche
 - pozdní menopauza
 - nullipara
 - obezita
- krátký menstruační cyklus
- dědičnost – familiární výskyt (7x vyšší výskyt v přímé linii)

PROTEKTIVNÍ FAKTORY

- opakované těhotenství
- dlouhodobé kojení
- pozdní menarche
- černá rasa
- kouření
- nízké BMI
- hormonální antikoncepce

ETIOLOGIE

- není dosud zcela jednoznačně objasněna, existuje několik teorií o vzniku endometriózy:
 - Proliferace in-situ
 - peritoneum (Meyer, 1903)
 - zánětlivá metapázie (Meyer, 1919)
 - hormonální metaplázie (Meigs, 1938)
 - indukční metaplázie – degradace endometria (Merril, 1966)
 - germinální epitel ovaria (Waldeyer, 1870)
 - embryonální buňky (para)mesonephros (Breus, Cullen 1894-1996)
 - Transplanační teorie
 - retrogradní menstruace (Sampson, 1921)
 - lymfogenní přenos (Halban, 1924 - hysteroadenosis metastatica)
 - Hormonální teorie
 - luteinized unruptured follicle - (Marik, Hulka, 1978)
 - porucha syntézy steroidů – aromatáza (Bulun, 1997)
 - degradace ovariálních steroidů (jaterní porucha)

- Imunologická teorie (Dmowski, 1987)
 - porucha buněčné imunity
- Anatomické poruchy
- hloubka cavum Douglasi,
 - Allen-Masters syndrom
- Vlivy prostředí
 - dioxiny, fyto-estrogeny
- Kombinace ...
- Endometroidní tkáň vs. eutopické endometrium
- odlišné charakteristiky
- morfologické, chemické, genetické
- produkce cytokinů, prostaglandinů
- metabolismus estrogenů
- reakce na gestageny
 - Receptorové změny + apoptóza a její regulace
 - Estradiol
- ovlivňuje expresi řady genů
- proliferace receptivního endometria
- silné mitogenní účinky na endometrium
- vazba na estrogení receptor (ER)
- ER- α = primární mitogenní mediátor
- ER- β - exprese progesteronového receptoru (PR)
 - Progesteron - sekreční transformace endometria
 - de-methylace promotoru genu pro ER- β (CpG island)
 - zvýšená exprese ER- β u endometriózy
- TIAR (tissue injury and repair)
 - mikrotraumata mezi vrstvami dělohy vyvolávají zvýšenou produkci estrogenů, toto vyvolá zvýšenou uterinní peristaltiku a následně i dislokaci endometria přes tuby do malé pánve
- teorie kmenových buněk
 - diferenciacie mezenchymálních kmenových buněk kostní dřeně na „endometrium-like tissue“
- a další (genetická, iatrogenní diseminace, indukční teorie...)

KLINICKÝ OBRAZ

- **Asymptomatická forma**
 - náhodné nálezy při laparoskopii/laparotomiích
 - drobná ložiska, ale někdy i rozsáhlejší nález
 - pokud je pacientka zcela asymptomatická a nemá problémy s otěhotněním, **terapie není nutná**
- **Symptomatická forma**
 - rozsah nálezu nemusí korespondovat s mírou klinických potíží
 - **sekundární dysmenorea** – bolestivá menstruace
 - **periovulační bolest**
 - **dyspareunie** – nepříjemné až bolestivé pocity při souloži (nejčastěji způsobeno postižením sakrouterinních vazů nebo retroverzí dělohy)
 - **chronická pánevní bolest** – lokální zánětlivá reakce, adheze...
 - **dyschezie** – bolest při defekaci
 - **cyklická pánevní bolest**
 - **cyklické nebo premenstruační symptomy** – enterorrhagie, hematurie, dyschezie

- **sterilita/infertilita**
- **chronická únava**

LOKALIZACE

- **nejčastěji** postihuje pánevní orgány a peritoneum, vzácně i další orgány (plíce, mozek...)
- **peritoneální**
 - červená ložiska – aktivní forma onemocnění (počínající fáze)
 - černá ložiska – krvácení v ložisku a okolí
 - bílá ložiska – fibrotické procesy, devaskularizace
 - [Allen-Masters syndrome](#) – peritoneální defekty (koincidence s DIE)
- **ovariální**
 - povrchové léze – adheze k ligamentum latum, sterilita
 - endometriom (čokoládová cysta, Sampsonova cysta, endometriom) – vzniká pravděpodobně invaginací ložiska
- **hluboká infiltrující endometrióza (DIE – deep infiltrating endometriosis)**
 - infiltrace ložiska více než 5 mm pod peritoneum
 - minimální reakce na hormonální terapii
 - nejvíce postihuje zadní kompartment – sacrouterinní vazy, rectovaginální septum, střevo...
- **adenomyóza** – vnitřní endometrióza, ve stěně děložní

DIAGNOSTIKA

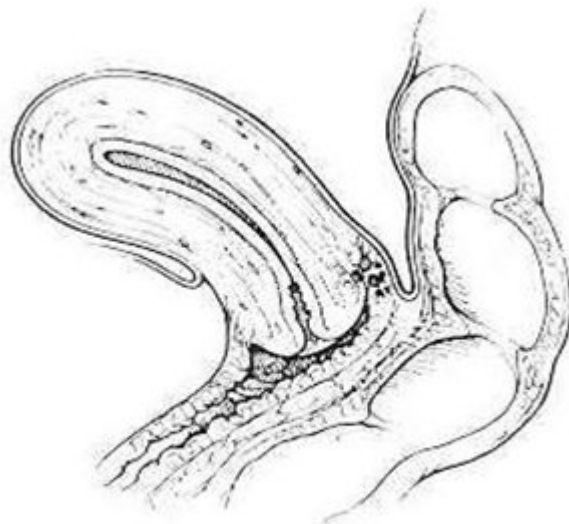
- **anamnéza** – cykličnost symptomů, výskyt v rodině, příznaky
- **gynekologické vyšetření**
 - různý nález dle lokalizace, často nález zcela normální
 - přímá vizualizace ložisek v pochvě, zadní klenba, na čípku...
 - bimanuální palpce – rezistence v Douglasově prostoru, na zadních vazech (lig. sacrouterina), bolesti v oblasti parametrií/adnex, lateropozice dělohy, fixovaná děloha, omezená pohyblivost
 - bolestivá palpce zejména v době menstruace
- **UZ**
 - endometriální cysta – unilokulární, s obsahem charakteru mléčného skla, silná stěna
 - adenomyóza – rozdílná tloušťka přední a zadní stěny děložní, lakuny v myometriu
 - DIE (deep infiltrating endometriosis)
 - nodularity v oblasti rectovaginálního speta/močového měchýře, [sliding sign](#) (klouzáni orgánů po sobě – pokud endometrióza, orgány nekloužou, při obliteraci Douglasova prostoru – negative sliding sign)
- **MRI** – zejména u rozsáhlého postižení, např. před plánovaným rozsáhlým výkonem zejména u DIE
- **CA-125, HE 4** – elevace (nižší než u maligních tumorů), nízká senzitivita i specificita, spíše význam při
 - diferenciaci od ovariálních tumorů a sledování efektivity léčby
- **laparoskopie** – potvrzení diagnózy, umožňuje biopsii i operační léčbu
- **histologické vyšetření** – definitivní potvrzení diagnózy

KLASIFIKACE – různé klasifikační systémy založené na různých faktorech

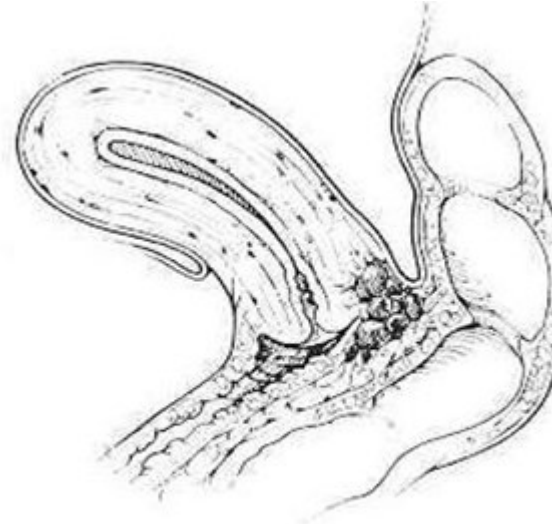
1. dle lokalizace

- **Endometrialis genitalis**
 - **endometriosis genitalis interna – adenomyóza**
 - endometriální žlásky v myometriu
 - krev se při menses hromadí ve stěně dělohy
 - diagnostika většinou na podkladě UZ obrazu

- **endometriosis genitalis externa**
 - postihuje vaječník, vejcovod, pánevní peritoneum, retrocervikální prostor, děložní hrdlo, sakrouterinní vazy, Douglasův prostor
 - od drobných povrchových ložisek až po čokoládové (**Sampsonovy**) cysty
 - postižení vejcovodu může způsobit jeho uzávěr a naplnění krví: haematosalpinx
- **Endometriosis extragenitalis**
 - postižení orgánů břišní dutiny (měchýř, střevo, omentum), v operačních jizvách, ojediněle mozek, plíce, štítná žláza a další
- 1. **dle příznaků** – viz výše – klinický obraz
 - **asymptomatická**
 - **symptomatická**
- 2. **dle závažnosti** – několik klasifikačních systémů
 - **ENZIAN**
 - **rozděluje retroperitoneální struktury do 3 kompartmentů:**
 - **A – rektovaginální septum**
 - **B – uterosakrální ligamentum pánevní stěny**
 - **C – konečník**
 - v každém oddílu (A/B/C) se hodnotí závažnost poškození – stupeň 1-3
 - **rozšířená verze obsahuje i postižení extragenitální orgánů** – označuje se jako **F**, umožňuje hodnotit adenomyózu, postižení okolních extragenitálních orgánů (močový měchýř, střevo)
 - **rASRM (American Society for Reproductive Medicine)**
 - vychází z r-AFS, (asociace AFS se přejmenovala na [ASRM](#))
 - dnes stále nejpoužívanější a nejrozšířenější klasifikace
 - klasifikace je založená na skórovacím systému, kdy za určité postižení náleží určitý počet bodů, ty se nakonec spočítají a výsledek určí stupeň postižení
 - nadále nezohledňuje fertilitu ženy
 - **dle závažnosti rozděluje endometriózu na 4 stupně** dle dosaženého počtu bodů
 - **I. stupeň – minimální postižení**
 - **II. stupeň – lehké**
 - **III. stupeň – střední**
 - **IV. stupeň – těžké**

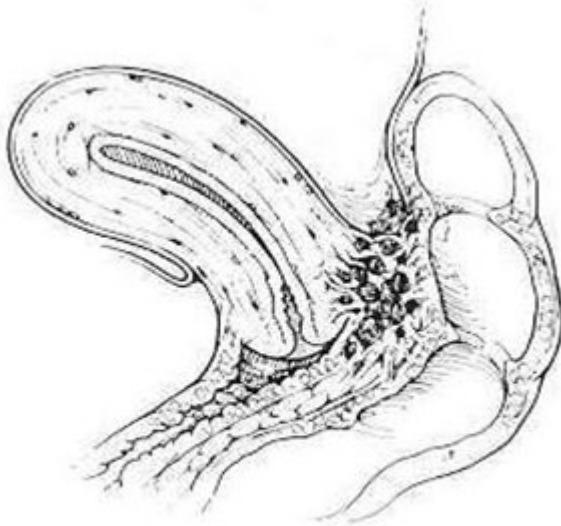


Stage I

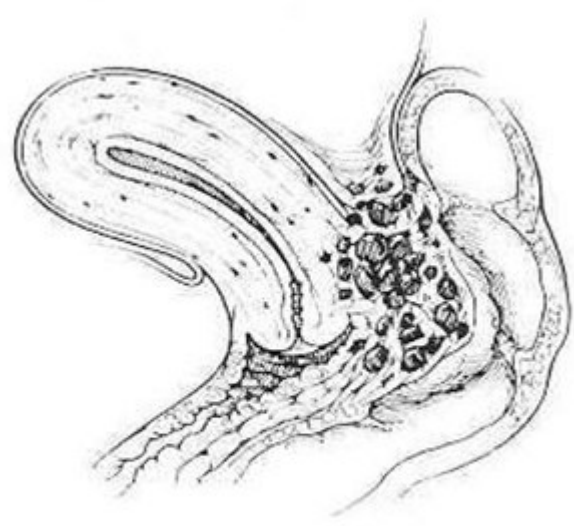


Stage II

○ **Klasifikace endometriózy rektovaginálního septa – Konincký, Martin**



Stage III



Stage IV

○ **Klasifikace endometriózy dle Biberogluové a Behrmanové škály (B&B)**

- odráží klinické projevy a symptomy endometriózy
- zohledňuje aspekty funkce a kvality života, není korelátem pro vizuální analog. škálu bolesti

Dysmenorrea	Chybí	1. Bez diskomfortu
	Mírná	1. Mírná ztráta pracovní efektivity
Dyspareunia	Středně silná	2. Část dne zůstává v posteli, občasná absence v práci
	Silná	3. Jeden a více dní v posteli, práceneschopnost
	Nevstahuje se	4. Amenorrhoea
		1. Bez obtíží nebo bolesti
Pánevní bolest	Chybí	1. Tolerovaný diskomfort
	Mírná	2. Bolestivá soulož až přerušování soulož
	Středně silná	3. Vyhýbání se souloži pro bolest
	Silná	4. Sexuálně neaktivní, nebo preferuje neodpovídat
	Nevstahuje se	

Pánevní citlivost		1. Bez diskomfortu
Indurace	Chybí	1. Občasný pánevní diskomfort
	Mírná	2. Patrný diskomfort po větší část cyklu
	Středně silná	3. Vyžaduje silní analgetika, perzistující počas cyklu, charakterem jiná než během menstruace
	Silná	
		1. Bez citlivosti
	Chybí	1. Minimální citlivost při palpaci
	Mírná	2. Výrazná citlivost při palpaci
	Středně silná	3. Nemožnost palповat vzhledem k citlivosti
	Silná	
		1. Bez indurace
	Chybí	1. Děloha volně mobilní, indurace v cul-de-sac
	Mírná	2. Zbytnělé a zatvrdlé adnexa a cul-de-sac, omezená hybnost
	Středně silná	3. Nodulární adnexa a cul-de-sac, děloha často imobilní (frozen)
	Silná	

TERAPIE

- **medikamentózní léčba**
 - princip – suprese estrogenní stimulace → atrofie ektopických implantátů endometriózy
 - lze nasadit i jako terapeutický test – u symptomatických pacientek bez potvrzené diagnózy
 - adjuvance po chirurgické léčbě:
 - pokud pacientka chce těhotnět – krátkodobá léčba - 3 měsíce po dobu rekonvalescence → následně aktivní snaha o graviditu (IVF)
 - pokud nechce těhotnět – dlouhodobá léčba - 1-2 roky, dienogest, následně hormonální antikoncepce s dienogestem nebo gestagenní antikoncepce
 - **gestageny** (dienogest, medroxyprogesteron acetát, lynestrenol)
 - antiproliferační účinek
 - v ložiscích nastává decidualizace ložisek → atrofie a nekróza ložisek
 - **kombinovaná hormonální antikoncepce**
 - kontinuální režim, i jako následná terapie, monofázické preparáty
 - **GnRH-analoga** (goserelin, nafarelin, triptorelin)
 - down regulace gonadotropinů → ovariální suprese → arteficiální menopauza
 - léčba asi 6 měsíců
 - NÚ vyplývající z hypoestrinismu – akutní klimakterický syndrom, snížení kostní denzity...
 - **Gastrinol a Danazol** (syntetické deriváty testosteronu)
 - antiestrogenní a androgenní účinek
 - vysoký počet nežádoucích účinků androgenní a anabolické (akné, přírůstek hmotnosti, hirsutismus, seborea), hypoestrogenní (retence vody, atrofická kolpitida, návaly, akutní klimakterický syndrom), proto se používají zcela výjimečně
 - **nehormonální medikamentózní léčba**
 - **nesteroidní antiflogistika** – doplňková terapie, potlačují tvorbu prostaglandinů (tvoří se při endometrióze) a tlumí bolest zejména při cyklické bolesti
- **Chirurgická léčba** – rozsah výkonu závisí od rozsahu postižení
 - většinou **laparoskopicky** x rozsáhlé nálezy vyžadují laparotomický přístup
 - **peritoneální endometrióza – drobná ložiska** – excise, lokální destrukce pomocí koagulace

○ **ovariální endometrióza** – enukleace endometriomů, u asymptomatických pacientek lze pouze **observovat** – zejména mladé pacientky, kde při koagulaci hrozí poškození vaječníku a snížení ovariální rezervy, při observaci sledujeme zvětšování cysty, výskyt vaskularizace, nové symptomy...

CAVE redukce ovariální rezervy (pokles AMH) !!!

- **DIE** – náročný laparoskopický výkon, někdy vyžadující laparotomický přístup
- léčba by ideálně měla probíhat v **centru pro léčbu endometriózy**
 - někdy nutný multioborový team – gynekolog, chirurg, urolog (resekce střeva, resekce močového měchýře)
 - nejradikálnější výkon je ve smyslu hysterektomie s bilaterální adnexektomií s adhesiolýzou a odstranění dalších ložisek (někdy nutná resekce střeva s dočasnou stomií)