

Endometriosis

Langmár Zoltán dr. ■ Sziller Péter dr.

Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Budapest

Definíció

Endometriosisról beszélünk, ha a *működő méhnyálkahártya-szövet* (stroma és mirigyek) a *méh üregén kívül* (*ectopiásan*) helyezkedik el. A petefészek endometriosis talaján kialakult cisztáját *endometriomának* nevezzük. Az endometriosis ösztrogénfüggő elváltozás: a kóros elhelyezkedésű nyálkahártya követi a hormonszintek ciklikus változásait, ezért a menstruáció alatt felgyülemelő véres váladék, illetve az ennek hatására elinduló immunológiai reakciók és sejtmediátor anyagok felszabadulása, valamint a következményes összenövések igen súlyos panaszokat és elváltozásokat okozhatnak (fájdalom és meddőség).

Az endometriosis előfordulása

Endometriosis a termékeny korban lévő nők 5–15%-ában fordul elő, a menopauza után igen ritkán találkozunk a kórképpel. Meddőség miatt vizsgált nők esetében 20–30%-ban, míg dysmenorrhoea, illetve idült kismencedei fájdalom fennállásakor 40–60%-ban igazolható endometriosis. A postmenopausal endometriosis leggyakrabban ösztrogénkezelés kapcsán jöhet létre. Bár irodalmi ritkaság, de a kórkép férfiakban is kialakulhat.

Az endometriosis rizikófaktorai

Fokozott kockázat:

- korai menarche, késői menopauza,
- első terhesség késői vállalása,
- családi előfordulás (elsőfokú rokonnál előforduló endometriosis esetén csaknem tízszeres kockázatnövekedés),
- fokozott ösztrogénhatás,
- 30–44 év közötti életkor,
- méhen belüli fogamzásgátló eszköz (intrauterine device, IUD) hosszan tartó viselése,
- alkohol,
- túlsúly,
- környezeti faktorok.

Csökkent kockázat (ösztrogénszintet csökkentő tényezők):

- fogamzásgátló tabletta szedése,
- fokozott fizikai megterhelés, sportolás okozta menstruációs zavarok,
- alacsony testzsírarány,
- dohányzás.

Az endometriosis megjelenési formái

Az elváltozás leggyakrabban a belső nemi szervekben vagy azok közvetlen közelében jön létre.

Formái

Endometriosis externa

- *Ovarialis endometrioma* (csokoládéciszta, amely dekomponált, hemolizált vért tartalmaz), a ciszta megrepedése peritonealis izgalmat, heves hasi panaszokat okozhat. A reaktív gyulladás *összenövésekhez* vezet.
- *Peritonealis, retrocervicalis, cervicalis, vaginalis*.

Endometriosis interna

- Adenomyosis – az endometriosis elváltozás a méh izomfalában (myometriumban) helyezkedik el.

Endometriosis extragenitalis

Az elváltozás ritkán előfordulhat bármely más szervben (húgyhólyag, bél, hörgők, máj stb.), ezen esetben a tünetek az adott lokalizációra jellegzetesek, gyakran ciklusosak:

- *Emésztőrendszer*: 50% – hasmenés, rectalis vérzés, fájdalmas székelés, tenesmus, colikás hasi fájdalom.
- *Vizeletvezető rendszer*: 1–4% – fájdalmas vizelet, vér-vizelet, gyakori vizelet inger, hólyagtáji fájdalom.
- *Thoracalis endometriosis szindróma (TES)*: gyakorisága jelenleg nem ismert, a spontán pneumothorax miatt kezelt betegek 30%-ában igazolható endometriosis; klinikai formái: catamenialis pneumothorax (CP) 80%, catamenialis haemothorax (CHt) 14%, catamenialis haemoptysis (CH) 3%, endometrioticus csomók a tüdőben <3%.
- *Bőr*.

- *Idegrendszer.*
- Műtéti beavatkozás kapcsán endometriosis jelentkezhet *nőgyógyászati műtét, császármetszés vagy gátmetszés hegében.*
- *Férfiaknál kasztráció után, magas dózisu ösztrogénkezelés kapcsán léphet fel a kórkép.*

Az endometriosis kóreredete

Az endometriosis kialakulásának oka ismeretlen. Ezzel kapcsolatban a következő teóriák léteznek:

Implantáció

- Retrográd menstruáció – a kürtökön keresztül endometriumszigetek jutnak a kismedencébe és ott implantálódnak.
- Szóródás a nyirokutakon keresztül (például endometrioma, extraperitonealis szervek endometriosisa).
- Hematogén szóródás (például agy, tüdő endometriosis).
- Direkt terjedés.

In situ kifejlődés

- Coelomametaplasia – coelomahámból vagy mesenchymalis sejtekből nem specifikus ingerek hatására keletkeznek endometrioticus szigetek (ösztrogénkezelés vagy méheltávolítás után kifejlődő endometriosis).

A fentiek mellett szerepet játszhatnak még:

- Immunológiai tényezők (csökkent helyi immunválasz).
- Autoimmun tényezők.
- Fokozott aromatazaktivitás megváltozott szabályozás miatt.
- Genetikai tényezők – például endometriosisban szenvedő nőbeteg elsőfokú rokonaiban tízszer gyakoribb a betegség előfordulása.

Az endometriosis kórjólata

A klinikai tapasztalatok alapján csak a peritonealis endometriosis mutat bizonyos fokú spontán gyógyulási hajlamot. A peritonealis endometriosis nem gyógyult formája azonban az okozott hegesedések, összenövések, tasakképződések miatt a kismedencei fájdalom legvalószínűbb okaként szerepel. Az endometriosis többi formája esetén spontán gyógyhajlamot nem igazoltak.

Az endometriosis kiterjedésének osztályozása

A legelterjedtebb osztályozási rendszer, az American Fertility Society (AFS) módosított pontrendszere (rAFS) az elváltozás méretét, kiterjedését és lokalizációját egyaránt figyelembe veszi. A pontok összegzése alapján a

betegség négy stádiumba sorolható: enyhe, mérsékelt, súlyos és kiterjedt elváltozás.

A beosztás segítségével megfelelő pontossággal leírható az elváltozás kiterjedése, illetve időbeni változása. A stádium azonban nem korrelál a beteg panaszainak súlyosságával, és meddőség esetén sem alkalmazható a teherbe esés valószínűségének megállapítására.

Diagnózis

Kórelőzmény

- Termékeny életkor.
- Rövid menstruációs ciklusok (<27 nap).
- Meddőség.
- Családi előfordulás.

Tünetek, panaszok (1. táblázat)

- Ciklikus fájdalom, derékfájás a menstruáció idején.
- Idült kismedencei fájdalom.
- Akut fájdalom (például endometrioma ruptura esetén).
- Fájdalmas menstruáció.
- Közösüléskor jelentkező fájdalom (általában a sacrouterin szalagok érintettsége, illetve nagyobb fokú összenövések esetén).
- Véres széklet.
- Premenstruációs pecsételő vérzés.
- Rendszertelen menstruációk.
- Emésztőrendszeri (tenesmus vagy hasmenés) panaszok.
- Vizeleti panaszok (dysuria, haematuria).

A tünetek és a laparoszkópia során észlelt elváltozások súlyossága nem mutat szoros összefüggést. A panaszok inkább az infiltráció (invázió) mélységével állnak arányban. Az endometriosis tünetmentesen, illetve tünetszegényen is jelen lehet.

Bimanuális vizsgálat

- Tapintható, fájdalmas, húrszerű vagy göbös sacrouterin szalagok.
- Érzékenység a menstruáció idején.

1. táblázat | Az endometriosis tünetei gyakoriságuk alapján

Dysmenorrhoea	60–80%
Krónikus fájdalom	30–50%
Meddőség	30–40%
Dyspareunia	25–40%
Vérzészavar	10–20%
Dysuria/hematuria	1–2%
Dyschesia	1–2%
Rectális vérzés	<1%

- Multiplex göbök a rectovaginalis térben.
- Tapintható képlet a függelékek területén.
- Fixált retroflexió.
- Kékes foltok a hüvelyfalán.

Vizsgálóeljárások

Laparoszkópia: Napjainkban ez a legfontosabb diagnosztikus eszköz endometriosis esetében.

Szükség esetén *rektoszkópia, kolonoszkópia, irrigoszkópia, illetve cisztoszkópia* segíthet a kórkép kiterjedésének megítélésében.

A hasüregi elváltozások laparoszkópos vizsgálata során már megtekintéssel is nagy valószínűséggel felismerhető a kórkép, biztos diagnózis azonban csak az elváltozás kimetszésével és szövettani vizsgálat segítségével állítható fel.

Képpalkotó eljárások (ultrahang, CT, MRI)

A legkönnyebben elérhető *hüvelyi ultrahangvizsgálat* segíti az endometriosis diagnózisának felállítását, különösen az ovarialis endometriosis esetén.

Színkódolt ultrahangvizsgálattal történő keringésvizsgálat endometrioma esetén segíthet a rosszindulatú petefészek-daganattól való elkülönítésben.

A *transrectalis ultrahangvizsgálat* a mélyen infiltráló endometriosis (rectovaginalis septum, rectum fala, sacrouterin szalagok) diagnosztikájában jó hatékonysággal és magas negatív prediktív értékkel nyújthat segítséget.

Az *MRI* a mélyen elhelyezkedő és kisméretű endometriosis kimutatásában hasznos, különösen a rectovaginalis térben és a Douglas-üregben található elváltozásoknál. Magas költségigénye miatt rutinszerű alkalmazása nem indokolt.

Szérummarkerek (CA-125, HE-4)

Az elmúlt két évtized során számos próbálkozás történt olyan szérummarker azonosítására, amely megbízható és költséghatékony szűrőtesztként szolgálna az endometriosis noninvazív kimutatására. Jelenleg azonban egyetlen olyan marker sem ismert, köztük a CA-125 sem, amelyik megfelelő érzékenységgel és specificitással rendelkezne szűrővizsgálat céljára.

CA-125

A CA-125 emelkedett szérumszintjét eredetileg az invazív epithelialis petefészek-daganatoknál mutatták ki. Később azt is megfigyelték, hogy a tumormarker szintje endometriosis esetén szintén megemelkedik a szérumban, a menstruációs váladékban és a peritonealis folyadékban is.

Annak ellenére, hogy a CA-125 szintje gyakran megemelkedik az endometriosis súlyosabb formáiban, a teszt

alacsony érzékenysége miatt az enyhe és mérsékelt elváltozások felismerésére csak korlátozottan alkalmas.

A tumormarker-vizsgálat alacsony érzékenysége ellenére számos tanulmány bizonyította, hogy a szérum CA-125-szintje korrelál az endometriosis súlyossági fokával és képes jelezni a sebészi és gyógyszeres kezelés várható eredményességét.

A CA-125-meghatározás alkalmas lehet az endometrioma és más, nem endometrioticus, jóindulatú petefészekciszta elkülönítésére is, mivel az endometrioma bennéneke igen magas CA-125-szintje (az esetek 78%-ában >10 000 U/ml) jelentősen meghaladja a szintén vérrel telt corpus luteum ciszta tartalmának tartósan alacsony CA-125-koncentrációját.

Ugyanakkor a műtét előtti elkülönítő diagnosztikát nehezíti az a körülmény, hogy ovarialis endometrioma esetén is gyakori a malignus folyamatokra jellemző, extrém magas CA-125-szint, ami főleg menopauza előtt nehezíti meg a műtét típusának megválasztását.

HE-4

Az utóbbi időben vált ismertté, hogy az endometrium és a petefészek rosszindulatú daganata esetén a vérben megemelkedik a humán epididymalis protein (HE-4) szintje. Az eddigi adatok szerint a HE-4 szérumszintje specifikusan a rosszindulatú daganatok esetén magas, míg endometriosis esetén koncentrációja a normális tartományban marad. A jelenleg rendelkezésre álló klinikai vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a fehérje koncentrációjának meghatározása alkalmas lehet az ultrahangos kép vagy egyéb képpalkotó vizsgálat alapján nehezen megkülönböztethető malignus petefészek-daganatok és az endometriomák elkülönítésére.

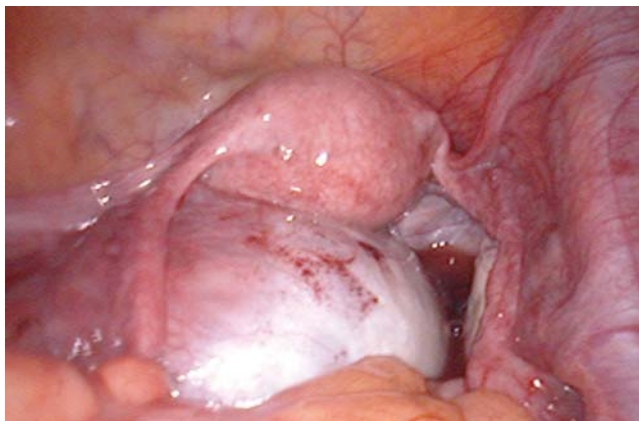
Ca-125 és HE-4 együttes vizsgálata

A legújabb vizsgálatok azt bizonyítják, hogy a két teszt kombinációja és az eredmények együttes statisztikai értékelése növeli a tesztek érzékenységét a malignus folyamat felismerésében. Mivel a menopauzális státusz befolyásolja az eredményeket, ezért két határérték került meghatározásra: egy a prae- és egy a postmenopausalis betegek részére.

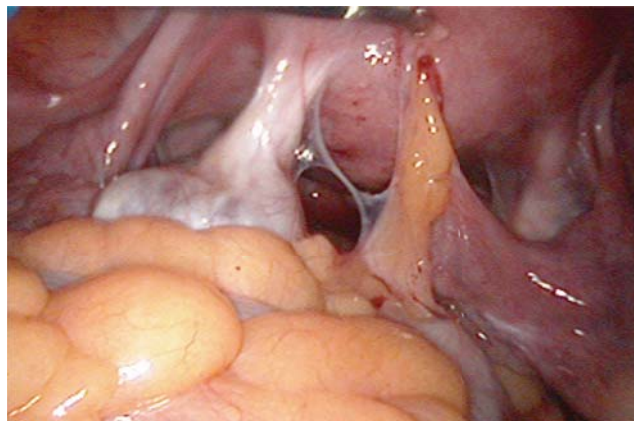
A CA-125 és HE-4 szintjeinek meghatározása után a ROMA- (risk of ovarian malignancy) kalkulátor segítségével az invazív epithelialis petefészek-daganatok és az alacsony malignitású (borderline) tumorok 89%-a a magas rizikójú, míg az összes jóindulatú elváltozás 75%-a az alacsony rizikójú csoportba sorolható. A klinikai adatok és a kockázati besorolás figyelembevételével utalhatók a betegek az optimális ellátást biztosító onkológiai vagy endometriosisközpontba.

Az elkülönítő diagnosztika során szóba jövő kórképek:

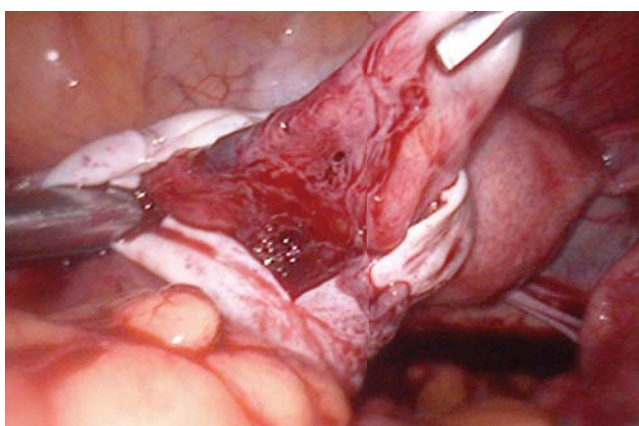
- kismencedei gyulladás (pelvic inflammatory disease, PID),



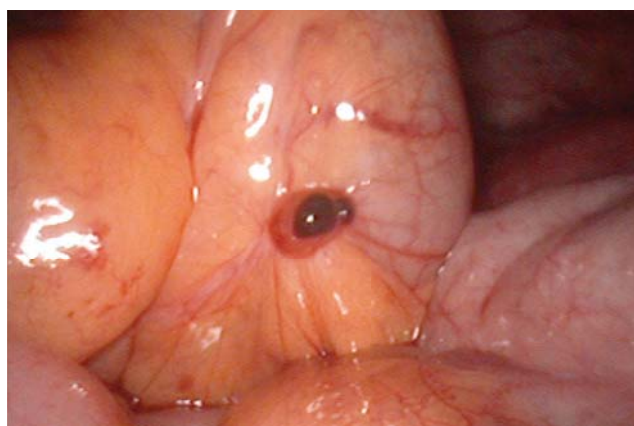
1. ábra | Bal oldali ovarialis endometrioma (dr. Sziller Péter anyagából)



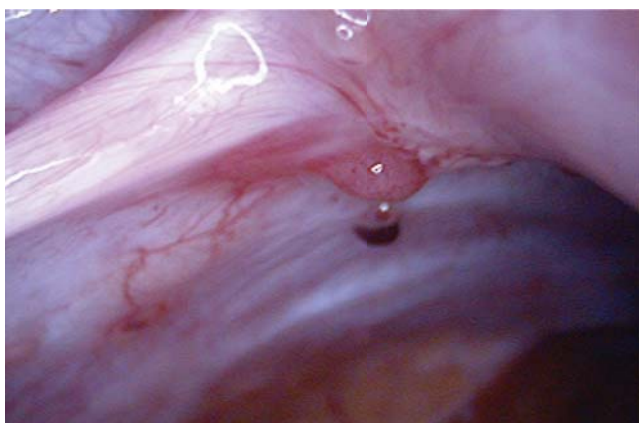
4. ábra | Kismedencei összenövések (dr. Sziller Péter anyagából)



2. ábra | Ciszta kihámózása (dr. Sziller Péter anyagából)



5. ábra | Endometriosis a bélen (dr. Sziller Péter anyagából)



3. ábra | Endometrioticus csomó a sacrouterin szalagok találkozásánál (dr. Sziller Péter anyagából)

- irritábilis bél szindróma,
- colitis, diverticulitis,
- kismedencei összenövések (korábbi műtét vagy gyulladás után),
- idült lumbosacralis fájdalom,
- rupturált, torquált petefészekciszta,
- méhen kívüli terhesség,
- appendicitis.

Az endometriosis kezelése

Az endometriosis kezelése centrumokban valósítható meg a leghatékonyabban, ahol megfelelő operatív laparoskopos felkészültség és a gyógyszeres terápiában, betegkövetésben szerzett tapasztalat áll rendelkezésre. A nemegyszer igen nagyfokú összenövések és az endometriosis inváziós hajlama (környező szervek – belek, húgyvezeték, húgyhólyag – infiltrációja) miatt a műtétek elvégzéséhez sok esetben daganatsebészetben szerzett jártasság és az átlagnál lényegesen magasabb szintű manualitás szükséges! Az endometriosis krónikus betegségnek tekintendő, ezért a beteg folyamatos gondozása és ellenőrzése elengedhetetlenül fontos.

A kezelés megválasztásánál meg kell határozni az elsődleges terápiás célt, amely a fájdalom csillapítása vagy a sterilitás kezelése lehet.

Fájdalomcsillapítás endometriosisban – gyógyszeres kezelés

A gyógyszerek közötti választás (orális fogamzásgátló, gesztagén, danazol, GnRH-agonista) főleg a várható mellékhatásuktól függ, mivel az endometriosiseredetű fájdalmat hasonló mértékben képesek csökkenteni.

A gyógyszeres kezelések nem mindig eredményeznek teljes tünetmentességet, és gyakori a tünetek visszatérése a kezelés befejeztével.

Választható készítmények:

- gesztágéntúlsúlyos monofázisos fogamzásgátló tabletta,
- gesztagének,
- danazol,
- GnRH-analógok,
- nem szteroid gyulladáscsökkentők.

A három hónapig tartó, GnRH-analógokkal történő kezelés hatékonysága a fájdalomcsillapítás tekintetében hasonló a hat hónapig tartóéhoz. Ha három hónapnál hosszabb kezelés szükséges, a GnRH-analóggal való terápiát gesztágénkezeléssel (ösztrogénnel vagy a nélkül) javasolt kiegészíteni a csonttritkulás, illetve más, hormonihiány miatt kialakuló mellékhatás (például hóhullámok) veszélye miatt.

A GnRH-analóggal történő kezelés alkalmas az ovarialis endometrioma méretének csökkentésére, de bizonyíthatóan nem csökkenti a következményes fájdalmat, illetve a kiújulás kockázatát. Extrapelvicus endometriosis esetén mindenképpen a GnRH-analóg választandó.

Endometriosis gyanúja esetén, ha kismencedei elváltozás nem tapintható és a beteg nem tervez várandósságot, alapos kivizsgálás után megkísérrelhető terápiás céllal adott kombinált orális fogamzásgátló vagy gesztágén és nem szteroid gyulladáscsökkentő a fájdalom csillapítására – egyes esetekben diagnosztikus laparoszkópia végzése nélkül is.

Az egyes készítmények a mellékhatás-profil szempontjából jelentősen különböznek, ebben a vonatkozásban a gesztagének a legelőnyösebbek. A progesztogéneket az 50-es évek óta alkalmazzák az endometriosis kezelésére. A dienogest úgynevezett „hibrid” gesztágén, amely egyesíti a 19-nortesztozteron és a progeszteron aktivitását. Fő jellemzője az erős endometrialis aktivitás. Ez a hatás kifejezett szekréción átalakuláshoz és a méhnyálkahártya atrófiájához vezet in vitro tanulmányok, állatkísérletek és klinikai vizsgálatok alapján. A tanulmányokban a dienogest 2 mg-os napi adagja a GnRH-analógokkal azonos mértékben csökkentette az endometriosisal összefüggő kismencedei fájdalmakat és a laparoszkóppal igazolható endometrialis elváltozásokat, ugyanakkor nem jelentkezett a GnRH-analógokra jellemző kellemetlen mellékhatás (hóhullámok) és a hosszabb kezelés során kialakuló csonttritkulás sem. A dienogest alkalmazása mellett nem léptek fel androgén mellékhatások és a lipidprofil kóros változásai sem. A dienogestet tartalmazó készítmény társadalombiztosítási támogatással történő felírása jelenleg endometriosisközpontokban lehetséges.

Ha a panaszok három hónap múlva is fennállnak, mindenképpen indokolt az endoszkópos kivizsgálás.

A nem szteroid gyulladáscsökkentők szintén hatékonyak lehetnek az endometriosis okozta fájdalom csillapításában.

Fájdalomcsillapítás endometriosisban

– sebészi kezelés

A konzervatív, szervmegtartó szemléletű kezelés az elváltozás laparoszkópos eltávolítását jelenti, amely lehet teljes kimetszés, az összenövés oldása, reszekció, vaporizáció, ritkábban a sacrauterin szalag denervációja (átégetése), illetve praesacralis neurectomia. Az elváltozások teljes eltávolítása gyakran lehetetlen. A hasúri szervek lehetséges infiltrációja miatt bélésebészeti vagy urológiai beavatkozások is szükségesek lehetnek. Kiterjedt elváltozás és súlyos panaszok esetén, amennyiben a beteg változókorban van, illetve családterve lezárt, a radikális eltávolítást kell előnyben részesíteni.

Fájdalomcsillapítás endometriosisban

– kombinált kezelés

Mérsékelt fokú elváltozás esetén műtét előtti vagy utáni ováriumszuppresszióval szignifikánsan megnyújtható a fájdalommentes periódus hossza. Súlyos fokú endometriosisnál ez a hatás nem igazolható. Konzervatív, szervmegtartó műtétet követően 6 havi danazol, medroxi-progeszteron-acetát vagy GnRH-agonista kezelés esetén mérsékeltebb fájdalom várható a kezelést követő két évben, mint kezelés nélkül.

Sterilitás endometriosisban

– gyógyszeres kezelés

Endometriosisal összefüggő sterilitás kezelésében nincs létjogosultsága az ovarium szuppresszióját okozó hormonkezelésnek. Az endometriosis következtében fellépő fájdalmak gyógyszerrel való megszüntetése nem befolyásolja a fogamzás valószínűségét. A gyógyszeres kezelés segítségével nem emelkedik a teherbe esési arány, viszont számos mellékhatással, valamint jelentős idővesztéssel jár.

Sterilitás endometriosisban

– sebészi kezelés

Az endometriosisos elváltozások laparoszkópos eltávolításával növelhető a fertilitási esély.

Sterilitás endometriosisban

– asszisztált reprodukció

Endometriosis esetén valamivel rosszabb asszisztált reprodukciós eredmények érhetők el, elsősorban a kürt eredetű meddőség magasabb előfordulási arányának

következtében. Feltételezhető az endometriosis kialakulásában szerepet játszó immunológiai folyamatok szerepe is.

Következtetések

Az endometriosis gyakori kórkép. Fiatal betegeknél, akik még nem terveznek várandósságot, elsősorban a fájdalomcsillapításra (gyógyszerek és konzervatív sebészi megoldások) kell helyezni a hangsúlyt. A hegesedések és a kiterjedt összenövések szerepet játszanak a meddőség kialakulásában is. Az endometrioticus góccok eltávolításával, illetve az összenövések oldásával javítható a fertilitási arány. A napi gyakorlat során törekedni kell arra, hogy a betegek kivizsgálása, ellátása és gondozása centrumokban történjen. A tünetek felismerésében bizonyos esetekben szerepe lehet a családorvosoknak is. Az endometriosis sebészete gyakran igen magas szintű jártasságot igényel, olykor bélreszekcióra, urológiai beavatkozásokra (hólyag- és húgyvezeték reszekciója) is szükség lehet. Az endometriosis kapcsán kialakult meddőség kezelése széles körű együttműködést kíván, amelyben komoly szerepet kapnak az asszisztált reprodukciós szakemberek is.

Közlemények

- [1] *Kennedy, S., Bergqvist, A., Chapron, C. és mtsai*: ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum. Reprod., 2005, 20, 2698–2704.

- [2] *Van Dijk, L. J., Nelen, W. L., D'Hooghe, T. M. és mtsai*: The European Society of Human Reproduction and Embryology guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis: an electronic guideline implementability appraisal. Implement. Sci., 2011, 6, 7.
- [3] *Huhtinen, K., Suvitie, P., Hüssa, J. és mtsai*: Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. Br. J. Cancer, 2009, 100, 1315–1319.
- [4] *Gelbaya, T. A., Gordts, S., D'Hooghe, T. M. és mtsai*: Management of endometrioma prior to IVF: compliance with ESHRE guidelines. Reprod. Biomed. Online, 2010, 3, 325–330.
- [5] *McCormack, P. L.*: Dienogest: a review of its use in the treatment of endometriosis. Drugs, 2010, 70, 2073–2088.
- [6] *Szilágyi A.*: Újabb lehetőség az endometriosis gyógyszeres kezelésében. Magy. Nőorv. Lapja, 2010, 73, 273.

Szakkönyvek

- [1] *Drozgnyik I.*: Endometriosis. In: Szabó I. (szerk.): Szülészeti és nőgyógyászati útmutató. Medition Kiadó, Budapest, 2010, 145–148.
- [2] *Barbieri, R. L.*: Endometriosis and adenomyosis. In: Reece, E. A., Barbieri, R. (eds): Obstetrics and gynecology: The essentials of clinical care. Thieme Verlag, 2010, 315–323.

Honlapok

<http://www.endometriosiszone.org/>
<http://www.obgyn.net/>
<http://www.endometriosis-treatment.org/>
<http://www.endocenter.org/>

(Langmár Zoltán dr.,
 Budapest, Üllői út 78/A, 1082
 e-mail: langmarz@t-online.hu)

**A Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza
 és Észak-budai Egyesített Kórházai Tudományos Bizottsága** tisztelettel meghívja az érdeklődőket
 a **Központi Intenzív Osztály** és a **III. Bel-Kardiológiai Osztály** közös tudományos előadására.

Időpont: 2011. június 23. (csütörtök), 14 óra
 Helyszín: Szent János Kórház Auditórium (1125 Budapest, Diós árok 1–3.)

Üléselnök: *Prof. Dr. Jánosi András*

Előadók: *Dr. László Zoltán*: Alvadásgátló kezelések kardiológiai indikációi (10 perc)
Prof. Dr. Gál János: Alvadásgátló kezelésben részesült betegek ellátása a perioperatív időszakban (20 perc)
Dr. Nyulási Tibor: Anticoaguláns kezelések szövődményei kórházunkban (10 perc)

Kerekasztal-beszélgetés az előadókkal és az előadáson résztvevőkkel
 Moderátor: *Prof. Dr. Jánosi András*