

Ενδομητρίωση. Νεότερα δεδομένα στην αιτιοπαθολογία της νόσου

Σάββας Γεωργίου

Μαιευτήρας- Γυναικολόγος
Τέως Δ/ντής Γυναικολογικού – Μαιευ-
τικού Τμήματος Γενικού Νομαρχιακού
Νοσοκομείου Κέρκυρας

Περίληψη: Η αιτιοπαθογένεση της ενδομητρίωσης παραμένει αδιευκρίνιστη σε μεγάλο βαθμό.

Οι κλασικές θεωρίες

- της μεταπλασίας
- της διασποράς
- και της μετεμφύτευσης ενδομητρίου και επαγωγής αδυνατούν να διαφωτίσουν πλήρως τη μυστηριώδη αυτή πάθηση, παρά ταύτα πολλές μορφές ενδομητρίωσης εξηγούνται με τις κλασικές θεωρίες.

Παρατηρήσεις σχετικά με την ανοσολογική αντίδραση του περιτοναίου έχουν κατατάξει την πάθηση ως κληρονομούμενο πολυγονιδιακό – πολυπαραγοντικό νόσημα.

Η αυξημένη νεοαγγειογένεση μαρτυρεί κοινούς μηχανισμούς με τον καρκίνο.

Η έρευνα επικεντρώνεται σε μοριακό και γονιδιακό επίπεδο και δίνει ελπίδες για αιτιολογική αντιμετώπιση.

Εισαγωγή

Η ενδομητρίωση είναι μία συνήθης καλοήθης οιστρογονοεξαρτώμενη πάθηση, που απασχολεί εκατομμύρια γυναίκες ανά τον κόσμο και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα ζωής τους.

Οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις στοχεύουν:

A: στην αντιμετώπιση των βασικών συμπτωμάτων.

Δηλαδή: 1) Χρόνιο πυελικό άλγος

2) Υπογονιμότητα

B: είναι υπό διερεύνηση ο προδιαθεσικός της ρόλος για την εμφάνιση διαφόρων τύπων καρκίνου με κυριότερο αυτών των ωθηκών.

Η ερευνητική δραστηριότητα ως προς τους παθογενετικούς μηχανισμούς εστιάζεται:

α) στην κληρονομική προδιάθεση

β) στους ανοσολογικούς παράγοντες

γ) στους παράγοντες προσκόλλησης των κυττάρων

δ) στους αγγειογενετικούς και ορμονικούς παράγοντες.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Η ενδομητρίωση είναι μία χρόνια πάθηση, που επηρεάζει την ποιότητα ζωής σε 5,5 εκατομμύρια γυναίκες σε Καναδά και ΗΠΑ⁹.

Η συνήθης ηλικία διάγνωσης της ενδομητρίωσης είναι 20-45 ετών.

Να σημειωθεί ότι από τη στιγμή της έναρξης των συμπτωμάτων μέχρι τη στιγμή της διάγνωσης συνήθως παρέχεται μεγάλο χρονικό διάστημα. Για τις ΗΠΑ το χρονικό διάστημα είναι 7 έτη και για την Αγγλία 8 έτη. Πάντως η διάγνωση της νόσου καθυστερεί να τεθεί.

Αιτιολογία της ενδομητρίωσης

Η αιτιολογία της ενδομητρίωσης παραμένει αδιευκρίνιστη σε μεγάλο βαθμό. Από το 1860, που ο VON ROKITANSKI έκανε την πρώτη λεπτομερή περιγραφή της πάθησης αυτής, έχουν αναπτυχθεί πολλές θεωρίες για την αιτιολογία και για την παθογένεση της νόσου, καμιά όμως δεν καλύπτει πλήρως την παθολογική αυτή οντότητα.

Το 1921 ο T. Sampson²⁰ περιέγραψε τα πρώτα περιστατικά στο περιοδικό της American Gynecological Society, τα οποία αναφέρονται:

1) στα κλινικά και

2) στα παθολογοανατομικά συμπεράσματα ενδομητρωσικών κύστεων στις ωθήκες.

Ο Sampson με τη θεωρία του, η οποία είχε δημοσιευθεί σε ικανό αριθμό έγκυρων περιοδικών, υποστήριξε:

A) ότι η νόσος άρχεται από την παλινδρόμηση της εμμήνου ρύσεως στην περιτοναϊκή κοιλότητα, και

B) ότι τα ενδομητρικά κύτταρα, που υπάρχουν στο αίμα της εμμήνου ρύσεως, ήταν ικανά να πολλαπλασιαστούν.

Επίσης ο Sampson ήταν ο πρώτος που περιέγραψε τη σχέση ανάμεσα στην ενδομητρίωση και τις κακοήθεις διεργασίες των ωθηκών^{12,15,19,25}.

Η θεωρία της παλινδρομής διασποράς εμμηνορρυσιακού υλικού είναι εύκολα κατανοητή και ιδιαίτερα ελκυστική, αλλά αδυνατεί να ερμηνεύσει ορισμένες παρατηρήσεις όπως η εμφάνιση πυελικής ενδομητρίωσης.

1) σε γυναίκες με απόφραξη σαλπίγγων¹²

2) σε γυναίκες που έχουν υποβληθεί μόνο σε υστερεκτομή

3) σε γυναίκες με το σύνδρομο Rokitanski – Kustes – Hausev.

4) Ενώ στην πλειονότητα των γυναικών παρατηρείται παλινδρομη μεταφορά εμμηνορρυσιακού υλικού, μόνο σε μικρό ποσοστό αναπτύσσεται ενδομητρίωση.

Οι κλασικές θεωρίες:

α) της μεταπλασίας

β) της διασποράς και της μετεφύτευσης του ενδομη-

τρίου

γ) της επαγωγής

εξηγούν πολλές μορφές ενδομητρίωσης, εντούτοις αδυνατούν να διαφωτίσουν πλήρως τη μυστηριώδη αυτή πάθηση.

Νεότερα δεδομένα

Τα νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το ενδομήτριο των γυναικών με ενδομητρίωση πιστεύεται ότι είναι παθολογικό με γενετική προδιάθεση να αναπτυχθεί έκτοπα.

Αυτή η άποψη φαίνεται ελκυστική, δεδομένου ότι οι περισσότερες γυναίκες εμφανίζουν παλινδρόμηση της εμμήνου ρύσεως και μόνο μικρό ποσοστό εμφανίζουν τελικά ενδομητρίωση.

Τα στοιχεία εκείνα, που φαίνεται να προδιαθέτουν στην εμφάνιση ενδομητρίωσης, είναι:

A) γενετικοί παράγοντες

B) περιβαλλοντικοί παράγοντες

Γ) δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος.

A) Γενετικοί παράγοντες

Τα κληρονομικά χαρακτηριστικά της ενδομητρίωσης αναγνωρίστηκαν για πρώτη φορά πριν από 20 χρόνια.

Έχει παρατηρηθεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ενδομητρίωσης για τις πρώτου βαθμού συγγενείς είναι 6 φορές υψηλότερη σε σχέση με τις γυναίκες με αρνητικό κληρονομικό ιστορικό.

Μελετώντας το γονιδίωμα των ασθενών, που πάσχουν από ενδομητρίωση, προέκυψε ένας αριθμός γονιδίων, που πιθανότατα εμπλέκονται στην παθογένεια της ενδομητρίωσης.

Πολλά από αυτά τα γονίδια ελέγχουν ένζυμα αδρανοποίησης τοξικών ουσιών, με αποτέλεσμα η βλάβη τους να συνεπάγεται μεγαλύτερη ευαισθησία στην επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων.

B) Περιβαλλοντικοί παράγοντες

Τα πειραματικά μοντέλα με θηλαστικά παρέχουν σημαντικές πληροφορίες για τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και την πιθανή επίδρασή τους στην εμφάνιση ενδομητρίωσης όπως:

1) Οι πίθηκοι, RHESUS που εκτέθηκαν σε ολόσωμη ακτινοβολία με πρωτόνια, παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ενδομητρίωσης.

Όταν οι πίθηκοι Rhesus εκτίθονταν κάθε μέρα σε 5-25 p.p.m. διοξίνη για τέσσερα χρόνια, η σοβαρότητα της ενδομητρίωσης ήταν ανάλογη της δόσης που ελάμβαναν.

Ωστόσο άλλες μελέτες, που ακολούθησαν, δεν οδηγήθηκαν στο ίδιο συμπέρασμα ως προς τη δράση της διοξίνης¹⁰.

Πάντως υπάρχουν υπόνοιες ότι χημικές ουσίες με αυξημένο κίνδυνο να προκαλέσουν ενδομητρίωση είναι εκείνες, που τα μόρια ομοιάζουν με τα μόρια των οιστρογόνων, oestrogen-like compounds.

Ως προς το μηχανισμό της δράσης των ουσιών αυτών πιθανολογείται ότι αυτές επηρεάζουν την ικανότητα της προγεστερόνης να καταστέλλει την έκταση των μεταλλοπρωτεασών του ενδομητρίου¹.

Γ) Ανοσολογικοί παράγοντες

Το ανοσοποιητικό σύστημα θεωρείται ότι συμμετέχει στην παθογένεια της ενδομητρίωσης και η απουσία ικανής ανοσολογικής επιτήρησης στο περιτόναιο μπορεί να αποτελεί αίτιο της νόσου.

Σε υγιείς γυναίκες τα παλινδρομηθέντα κατά την εμμηνορρυσία ενδομητριακά κύτταρα καταστρέφονται από:

1) Τα μονοκύτταρα και σε περίπτωση που η δράση των μονοκυττάρων είναι ανεπαρκής.

2) Τα εναπομείναντα ενδομητριακά στοιχεία καταστρέφονται από

- τα μακροφάγα και από τα
- Nk cells κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα¹⁶.

Η περιτοναϊκή αυτή αντίδραση προλαμβάνει την προσκόλληση των ενδομητριακών κυττάρων στο περιτόναιο και εμποδίζει την ανάπτυξη ενδομητριοειδών εστιών.

Οι Sharpe και Timms με τη μέθοδο της ηλεκτροφόρησης πρωτεϊνών ανακάλυψαν μία πρωτεΐνη στα ενδομητριακά κύτταρα από εστίες ενδομητρίωσης, που ονόμασαν Endo-1.

Αυτή η πρωτεΐνη Endo-1 δεν παρατηρείται στα ενδομητριακά κύτταρα, που αναπτύσσονται στη φυσιολογική ανατομική θέση.

Αυτή η πρωτεΐνη εμφανίζει δομικές ομοιότητες με την Απτογλοβίνη, η οποία απαντάται στα ενδομητρικά κύτταρα, που αναπτύσσονται στη φυσιολογική ανατομική θέση.

Οι δράσεις των πρωτεϊνών Endo-1 είναι να προσδένονται στα μακροφάγα του περιτονίου, τα οποία διεγείρει, να παράγουν IL-6 και με αυτό τον τρόπο να ελαττώνεται η ικανότητα φαγοκυττάρωσης τους, παρεμβαίνοντας έτσι στο στάδιο της προσκόλλησης.

Υπάρχουν ακόμη στοιχεία για διαταραγμένη λειτουργία των κυττάρων φυσικών φονέων (N.K.) με αποτέλεσμα μειωμένη επιτήρηση των έκπτωτων ιστών.

Στις γυναίκες με ενδομητρίωση το περιτοναϊκό υγρό παρουσιάζει υψηλές συγκεντρώσεις κυτταροκινών¹⁶, αυξητικών παραγόντων, αγγειογεννητικών παραγόντων²¹, ωοθυλακικού υγρού.

Μελέτη συγκεκριμένων γονιδίων με διαταραγμένη λειτουργία στον ενδομητρικό ιστό

Τα τελευταία χρόνια έχει παρουσιαστεί ενδιαφέρον

για την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων.

Αυτά τα συγκεκριμένα γονίδια εκφράζονται:

-άλλες στιγμές υπέρμετρα στην περίοδο της εμφύτευσης και άλλες στιγμές υπέρμετρα στη διάρκεια του κύκλου των γυναικών με ενδομητρίωση.

Με βάση τη δράση αυτών των συγκεκριμένων γονιδίων μπορούν να κατατάσσονται στις εξής κατηγορίες:

A) γονίδια που επάγουν την τοπική παραγωγή οιστρογόνων

B) γονίδια που επάγουν αντίσταση στη δράση της προγεστερόνης

Γ) γονίδια που επάγουν την παραγωγή διαφόρων άλλων μορίων όπως, των Matrix metalloproteinases (MMPs) και των Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Τοπική παραγωγή οιστραδιόλης

Στην ενδομητρίωση έχει παρατηρηθεί έξω ωοθηκική βιοσύνθεση οιστροδιόλης, η οποία είναι έντονη στις ενδομητριακές εστίες, αλλά και σε χαμηλότερο επίπεδο στο ενδομήτριο των γυναικών³.

Ως μόριο κλειδί στην παραγωγή οιστροδιόλης είναι το ένζυμο Αρωματάση.

Αντίθετα σε ένα φυσιολογικό ενδομήτριο η Αρωματάση δεν εκφράζεται.

Ως εκ τούτου οι αναστολείς της Αρωματάσης προσφέρουν μία καινοτόμο προσέγγιση στη θεραπεία της ενδομητρίωσης^{4,26,27}.

Κατά συνέπεια η παρέμβαση για την ελάττωση της παραγωγής οιστραδιόλης από τις ωοθήκες δεν έχει ιδιαίτερα ευεργετικά αποτελέσματα για τις ασθενείς, αφού η διαταραχή έγκειται στην τοπική παραγωγή οιστραδιόλης.

Αντίσταση στην προγεστερόνη

Η καταστολή της παραγωγής οιστροδιόλης από τις ωοθήκες πραγματοποιείται κυρίως με τη χορήγηση προγεστερόνης.

Η αποτυχία ανακούφισης από τα συμπτώματα ενδέχεται να οφείλεται:

1) Στην παραγωγή οιστρογόνων από τις ενδομητριοειδείς εστίες, δηλαδή εξωθηκική παραγωγή οιστρογόνων.

2) Στην αντίσταση στη δράση της προγεστερόνης στο ενδομήτριο και στις ενδομητριασικές εστίες.

Στις ασθενείς με ενδομητρίωση ανιχνεύονται στο ενδομήτριο:

1) Η Α' ισόμορφη του υποδοχέα της προγεστερόνης, και 2) Η Β' ισόμορφη του υποδοχέα της προγεστερόνης.

Ενώ στις ενδομητριοειδείς εστίες ανιχνεύονται μόνο η Α' ισόμορφη του υποδοχέα της προγεστερόνης^{1,3}.

Η εξήγηση για την αντίσταση, που παρουσιάζουν οι ενδομητριοειδείς εστίες στη δράση της προγεστερόνης, την αποδίδουν στην απουσία της Β' ισόμορφης, του

υποδοχέα της προγεστερόνης.

Σε αυτές που επάγουν την παραγωγή διαφόρων απλών μορίων

Αυτά τα μόρια είναι:

1) Τα Matrix metalloproteinases (MMPs)

Η φυσιολογική δράση των MMP-7 ΚΑΙ MMP-11 οφείλεται στο ότι εκφράζονται στην παραγωγική φάση του κύκλου υπό την επίδραση των οιστρογόνων, ενώ στην εκκριτική φάση του κύκλου καταστέλλονται υπό την επίδραση της προγεστερόνης.

2) Το vascular endothelial growth factor (VEGF)²¹.

Εκφράζεται τόσο στο φυσιολογικό όσο και στο έκτοπο ενδομήτριο και συμβάλλει στην αγγειογένεση.

Το ενδομήτριο των γυναικών με ενδομητρίωση ενδέχεται να παρουσιάζει ενδογενείς ανωμαλίες, που οδηγούν στη νόσο.

Ο μηχανισμός μέσω του οποίου ο έκτοπος ενδομητριάκος ιστός προσκολλάται στην περιτοναϊκή επιφάνεια και αργότερα διεισδύει στην περιτοναϊκή επιφάνεια δεν έχει αναγνωριστεί ακόμα.

Ωστόσο η διαταραγμένη δράση της οιστραδιόλης, αλλά και της προγεστερόνης, όπως προαναφέρθηκε, είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι θα διαταράσσει και τη λειτουργία των MMPs.

Συνεπώς η επίμονη έκφραση των MMPs ίσως να είναι απαραίτητος παράγοντας για να διεισδύσει στην επιφάνεια του περιτοναίου.

Πολλοί αγγειογενετικοί παράγοντες όπως, οι IL-1, IL-6, IL-8, επιδερμικός παράγοντας ανάπτυξης, παράγοντες ανάπτυξης των ινοβλαστών, παράγοντες ανάπτυξης, που μοιάζουν της ινσουλίνης, ο Vascular endothelial growth factor (VEGF), ο Endo-1 εκφράζονται τόσο στο φυσιολογικό όσο και στο έκτοπο ενδομήτριο και σαφώς μπορούν να συμβάλουν στην αγγειογένεση, που συνοδεύει την ανάπτυξη των ενδομητρωσικών εστιών στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Μία μελέτη συσχέτισε τα επίπεδα του διαλυμένου στο περιτοναϊκό υγρό των Vascular endothelial growth factor με το στάδιο της ενδομητρίωσης.

Συμπεράσματα

Η ενδομητρίωση παραμένει μία διαταραχή, που συχνά δεν διαγιγνώσκεται, ενώ συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα και κακή ποιότητα ζωής.

Οι προκλήσεις για το μέλλον αφορούν

A) μη επεμβατικές μεθόδους για τη διάγνωση της διαταραχής,

B) την ανακάλυψη στοχευμένης αγωγής και

Γ) την αποκρυπτογράφηση των γενετικών, περιβαλλοντικών και των ανοσολογικών παραγόντων, που συμβάλλουν στην εμφάνιση και εξέλιξη της ενδομητρίωσης.

Summary

Endometriosis. New data on the pathogenesis of the disease

S. Georgiou

The classic theories of metaplasia, diaspora and endometrial implantation or transplantation, are the most widely accepted to explain the pathogenesis of endometriosis which remains still poorly understood. The most recent advancements focused on the molecular and genetics of endometriosis pathogenesis, will improve the diagnosis and therapy of this disease.

Βιβλιογραφία

1. Attia, G.R, Zeitoun, K., Edwards, D., Johns, A. et al (2000). Progesterone receptor isoform A but not B expressed in endometriosis. J. Clin. Endocrinol. Metab.85, 2897-2902.
2. Bese,T, Simsek, Y., Bose, N., et al. (2003). Extensive pelvic endometriosis with malignant change in tamoxifen-treated postmenopausal women. Int. J. Gynecol. Cancer. 13,376-380.
3. Blumofeld, Z. (2004). Hormonal suppressive therapy for endometriosis may not improve patient health. Fertil Steril. 31, 487-492.
4. Bulun, S.E., Zeitoun, KM.,Takayama, K., et al. (2000). Aromatase as a therapeutic target in endometriosis. Trends Endocrinol. Metab. 11. 22-27.
5. Coutifaris, C., Myers, E.R., Guzick, D.S., et al. (2004). Histological dating of timed endometrial biopsy tissue is not related to fertility status. Fertil. Steril. 82,1264-1272.
6. Hadfield, R.M., Mardon, H.J., Barlow, D.H. and Kennedy, S.H. (1997). Endometriosis in monozygotic twins. Fertil. Steril. 68, 941-942.
7. Halme, J.A., Hammond, M.G., Hulka, J.F. et al. (1984). Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. Obstet. Gynecol. 64, 333-337.
8. Hornung, D., Chao, V.A., Wallwiener, D. and Taylor, R.N. (2003). Thiazolidinedione inhibition of peritoneal inflammation. Gynecol. Obstet Invest 55, 20-24.
9. Houston, D.E. (1984). Evidence for the risk of pelvic endometriosis by age, race, and socioeconomic status. Epidemiol.Rev. 6,167-191.
10. Koninckx, P.R., Braet, P., Kennedy, S.H., et al. (1994). Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. Hum. Reprod. 91001-91001.
11. Leibovic, D.I., Mueller, M.D. and Taylor RN. (2001). Immunobiology of endometriosis. Fertil, Steril. 75, 1-10.
12. Matorras, R. Elorriaga, M.A., Pijoan, 11., et al. (2002).

- Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who receive hormone replacement therapy *Fertil. Steril.* 77,303-308.
13. McCluggage, W.G., Bryson, C., Lamki, H. et al. (2000) Benign, borderline and malignant endometrioid neoplasia arising in endometriosis in association with tamoxifen therapy. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 19, 276-279
 14. Nisolle, M. and Donnez, J. (1997). Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil. Steril.* 68, 585-595.
 15. Ogawa, S., Kaku, T., Arriada, S., et al. (2000). Ovarian endometriosis associated with ovarian carcinoma: a clinicopathological and immunohistochemical study. *Gynecol. Oncol.* 77, 298-304
 16. Oosterlynck, D.J., Cornillie, F.J., Waer, M. et al. (1991). Women with endometriosis show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil. Steril.* 56, 45-51.
 17. Osteen, K.G., Keller, N.R., Fcitus, F.A., and Meiner, (1999). Paracrine regulation of matrix metalloproteinase expression in the normal endometrium. *Gynecol. Obstet. Invest.* 48, 2-13.
 18. Piva, M., Horowitz, G.M. and Sharpe-Timms, KL (2001). Interleukin-6 differentially stimulates haptoglobin production by peritoneal and endometriotic cells in vitro: a model for endometrium-peritoneum interaction in endometriosis. *J. th. Endocrinol. Metab.* 86, 2553- 2561.
 19. Sainz de la Cuesta, R., Izquierdo, M., Canamero, IvI. et al. (2004). Increased prevalence of p53 over-expression from typical endometriosis to atypical endometriosis and ovarian cancer associated with endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 15, 87-93.
 20. Sampson, J.A. (1927). Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet Gynecol.* 14,422-469.
 21. Shifren, J., Tseng, J., Zaloudek, A. et al. (1996) Ovarian steroid regulation of vascular endothelial growth factor in the human endometrium: implications for angiogenesis during the menstrual cycle and in the pathogenesis of endometriosis. *J. Clin. Endocrinol Metabol.* 81, 3112-3118.
 22. Simpson, J.L., Elias, S., Malinak, LR. and Buttram, V.C. Jr. (1980). Heritable aspects of endometriosis, I: genetic studies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 137,327-331.
 23. Stefansson, H., Geirsson, R.T., Steinthorsdottir, V., et al. (2002). Genetic factors contribute to the risk of developing endometriosis. *Hum. Reprod.* 1-7, 555-559.
 24. Taylor, R.N., Lebovic, D.I. and Meallier, M.D. (2001). Angiogenic factors in endometriosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 955, 89-100.
 25. Zanetta, G.M., Webb, M.J., Li, H., et al. (2000). Hyperestrogenism: A relevant risk factor for the development of cancer from endometriosis. *Gynecol. Oncol.* 79,18-22.
 26. Zeitoun, K., Takayama K., Michael, M.D. and Bulun, S.E. (1999). Stimulation of aromatase P450 promoter (II) activity in endometriosis and its inhibition in endometrium are regulated by competitive binding of steroidogenic factor-1 and chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor to the same cis-acting element. *Mol. Endocrinol.* 13,239-253.
 27. Zeitoun, K.M. and Bulun, S.E. (1999). Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target. *Fertil. Steril.* 72, 961-969.