

# Endometrióza: výrazný dopad na kvalitu života ženy

MUDr. Hana Hrušková

Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK, Praha

Článek podává stručný přehled o etiopatogenezi, patofyziologii, diagnostice a léčbě endometriózy. Vychází ze závěrů ESHRE (European Society of Human Reproduction), která uvádí pravidelně na základě nových dat systému EBM (Evidence Based Medicine) zásady pro diagnostiku a léčbu endometriózy.

**Klíčová slova:** endometrióza, pelipatie, neplodnost, estrogen, progesteron, prostaglandin.

## Endometriosis: impact on quality of the life for women

The article overviews of the etiopathogenesis, pathophysiology, diagnosis and treatment of endometriosis based on the conclusions of ESHRE (European Society of Human Reproduction), which regularly provides new data on the basis of EBM (Evidence Based Medicine) guidelines for diagnosis and treatment of endometriosis.

**Key words:** endometriosis, pelipatie, infertility, estrogen, progesterone, prostaglandin.

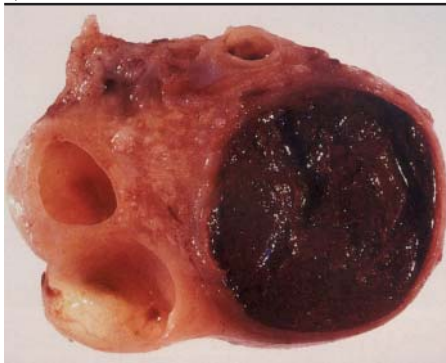
Interní Med. 2011; 13(10): 394–396

### Charakteristika onemocnění

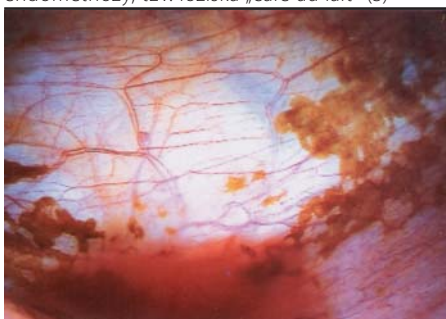
Endometrióza (ETRS) je estrogen-dependentní, zánětlivé, systémové a chronické onemocnění, jehož charakteristickým znakem je přítomnost tkáně připomínající endometrium mimo dutinu děložní a jehož hlavními klinickými projevy jsou **neplodnost a chronická pánevní bolest**.

Ektopická ložiska endometria byla v těle popsána všude kromě srdce a sleziny. Nejčastější výskyt je ale na peritoneu, adnexech a v rektovaginálním septu.

**Obrázek 1.** Histologický preparát ovaria, na řezu endometriom neboli čokoládová Sampsonova cysta (3)

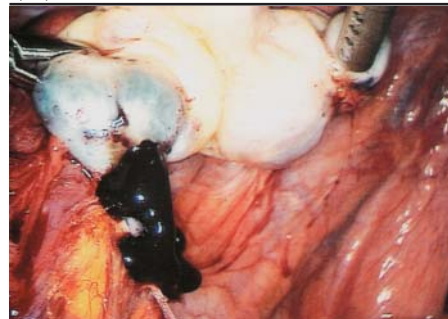


**Obrázek 2.** Laparoskopický nálezn peritoneální endometriózy, tzv. ložiska „cafe au lait“ (3)



Pokud je endometriózou postižena přímo svalovina děložní (tzv. eutopické uložení), jedná se o adenomyózu. ETRS postihuje 6–10% žen v reprodukčním věku, 50–60% žen s pánevní bolestí a 50% neplodných žen (1, 2). Jako nejčastější rizikové faktory vzniku endometriózy jsou uváděny: prolongovaná expozice endogenním estrogenům (tzn. brzký nástup menarche, pozdní menopauza, obezita), krátký menstruační cyklus, obstrukce odtoku men-

**Obrázek 3.** Laparoskopický pohled na ovarium s rupturou endometriomu – obsah čokoládové cysty (3)



**Obrázek 4.** Laparoskopický nálezn peritoneální endometriózy na kopuli bránice, typická modrá ložiska (3)



struační krve (anomálie Müllerových vývodů) a dědičnost. Naopak protektivně působí parita a dlouhodobé kojení. ETRS je často přirovnávána k malignímu onemocnění, protože stejně jako malignita progreduje, je invazivní a infiltrativní. Riziko maligního zvratu ETRS je kolem 1%.

### Historická data

Endometriózu poprvé popsal v roce 1860 vídeňský patolog a rodák z Hradce Králové Karel Rokitanský. Nalezené novotvary na vaječnicích, obsahující děložní žlázo epitel, zařadil mezi sarkomy. Později se endometriózou zabýval kanadsko-americký gynekolog Thomas Cullen, který v roce 1896 popsal tzv. adenomyom a vypracoval nozologický popis nemoci. Výzkumu onemocnění zasvětil svou odbornou kariéru John Sampson, profesor gynekologie v New Yorku, který popsal v roce 1921 typické čokoládové cysty na vaječnicích. V roce 1927 pak jako první použil termín endometrióza a pokusil se vysvětlit etiologii teorii retrográdní menstruace. V roce 1980 byla v USA založena organizace Endometriosis Association, která se jako první začala systematicky věnovat problematice ETRS.

### Etiopatogeneze

ETRS, známá jako „enigmatic disease“ – záhadná nemoc, nemá otázku patogeneze doposud jasně vyřešenou a o histologickém původu ETRS nepanuje žádná shoda. Jedna z nejčastěji uváděných teorií vzniku ETRS je **Sampsonova teorie retrográdní menstruace** z roku 1921, která přijatelně vysvětluje mechanismus vzniku ETRS lézí, ale nevysvětluje, proč k rozvoji ETRS

dochází jen u některých žen. Modernější teorií je koncept **tkáňového poškození a reparace (TIAR – tissue injury and repair)**, který vychází z embryologie a vysvětluje diseminaci endometria do peritoneální dutiny. Další možnou příčinu uvádí **teorie coelomové metaplázie**, která vysvětluje diferenciaci nediferencovaných buněk v peritoneální dutině na endometrium. Nejmodernější teorií je **teorie kmenových buněk**, která tvrdí, že diferenciace na endometrioidní tkáň, jež probíhá na nejrůznějších místech těla, vychází z cirkulujících krevních buněk, pocházejících z kostní dřevě.

### Patofyziologie

Mezi ektopicky uloženou endometrioidní tkání a endometriem existují na molekulární úrovni některé odchylky. Zánět, charakteristický rys endometrioidní tkáně, je spojen s nadprodukcí prostaglandinů, metaloproteáz, chemokínů a cytokinů (4). Navíc u pacientek s endometriózou jsou zánětlivé a imunitní odpovědi, angiogeneze a apoptóza alterovány tak, aby bylo možné přežít a dorůstání endometrioidní tkáně. Klíčovými body u patofyziologie ETRS je **tvorba estrogenu, tvorba prostaglandinu a rezistence na progesteron**.

V těle ženy s ETRS jsou **3 zdroje tvorby estrogenu**, a to: ovarium, tuková tkáň a kůže a samotná ložiska ETRS. Kromě nadprodukce estrogenu má žena s ETRS více receptorů pro estrogen. Souvislost mezi zánětem a produkcí estrogenu byla potvrzena pozitivní zpětnou vazbou, kdy při nadměrné expresi enzymu COX – 2 aromatázy dochází k lokální nadprodukcí estradiolu a prostaglandinu E<sub>2</sub> v endometrioidní tkáni (5).

**Prostaglandiny** jsou lokálně tvořené hormony, které se podílí na zánětu a bolesti. Jedná se o prostaglandin F<sub>2α</sub>, jehož vazokonstrikční vlastnosti a schopnost vyvolávat děložní kontrakce přispívají k dysmenoree, a prostaglandin E<sub>2</sub>, který vyvolává bolest přímo.

**Progesteron** v těle zdravé ženy indukuje diferenciaci stromálních buněk endometria (způsobuje tzv. decidualizaci) a epiteliálních buněk endometria (tzv. sekreční přeměnu). Kromě toho vykazuje antiestrogenní vliv podporou konverze estradiolu na méně aktivní estron a rovněž supresí ovulace snižuje bolest (6). U ženy s ETRS je jeho role potlačena extrémně nízkým počtem progesteronových receptorů v endometrioidní tkáni.

### Diagnostika a klinický staging

Nejčastějším příznakem podmíněným endometriózou je pelipatie – **pánevní bolest**. Je

chronického rázu (tzn. že trvá déle jak 6 měsíců) a je v 50–90% spojena s dysmenoreou, dyspareunií, s bolestí v podbřišku nebo zad, často také s dyschesií a dysurií. Bolest může být trvalá anebo cyklická, kdy se příznaky zhoršují při menstruaci. Dalším charakteristickým znakem ETRS je **neplodnost**. Uvádí se, že až 50% neplodných žen má endometriózu. Zánětlivý proces, který vzniká kolem implantovaných buněk endometria v peritoneální dutině, působí toxicky na gamety a embrya a zhoršuje funkci fimbrií tub. Navíc rezistence na progesteron způsobuje vznik nevhodných podmínek pro implantaci embrya.

Diferenciální diagnostika ETRS není jednoduchá. Opírá se o podrobnou anamnézu s důrazem na anamnézu gynekologickou, o fyzikální a gynekologické vyšetření. Nechirurgické zobrazovací metody, zejména vaginální a abdominální ultrasonografie (při diagnostických rozpacích nebo před chirurgickou intervencí i magnetická rezonance – MRI) velmi dobře detekují ovariální endometriomy s velkou senzitivitou (80–90%) a specificitou v rozmezí 60–98% (7). Při ETRS se často setkáváme se zvýšenou koncentrací markeru Ca 125. Jeho vyšetření má ale nízkou specificitu i senzitivitu, a proto se standardně nedoporučuje.

Vzhledem k tomu, že rozsah onemocnění často nekoreluje s intenzitou bolestí a že i negativní palpační gynekologické vyšetření nevylučuje diagnózu ETRS, zůstává ke stanovení definitivní diagnózy nutná operační vizualizace. Nejčastěji využívaná je MICH (minimálně invazivní chirurgie), a sice laparoskopie. Ta je nejen metodou diagnostickou, ale i terapeutickou. Staging onemocnění se provádí podle skórovacího systému American Society for Reproductive Medicine (ASRM), kde stadium I znamená minimální postižení endometriózou a stadium IV závažné postižení. Staging je užitečný z hlediska zhodnocení rozsahu onemocnění a rozhodování o další léčbě.

### Léčba

ETRS může být přechodným jevem a spontánně se vyhojit, nebo může progredovat až do fibroadhezivního procesu. Léčba endometriózy je proto vždy individuální. Zahrnuje nejen zohlednění klinických projevů, ale také věk pacientky, paritu a nález při laparoskopii, pokud byla provedena. Neplodnost způsobená endometriózou se léčí chirurgicky a metodami asistované reprodukce, zatímco bolest se léčí obvykle kombinací farmakologické suprese ovulace s léčbou chirurgickou. Rekurence onemocnění je až 70% i po terapii.

**Léčba bolesti** zahrnuje farmakoterapii, chirurgickou léčbu nebo kombinaci obou v režimu neoadjuvance (farmakoterapie před chirurgickou léčbou) nebo adjuvance (chirurgické ošetření ložisek s následnou farmakologickou supresí ovulace).

**Farmakoterapie:** ETRS je hormonálně závislé onemocnění, a proto primární léčba je vždy hormonální. Farmakoterapie má 4 základní směry, které vychází z poznané patofyziologie nemoci. Snažíme se v těle ženy **potlačit cyklickou ovariální sekreci estrogenu**, a to přirozenou graviditou, pseudograviditou (nasazením kombinované hormonální antikoncepce) anebo navozením hypoestrinního stavu – klimakteria. Dále se snažíme **ovlivnit progesteronový receptor, aromatázu**, která se účastní biosyntézy estrogenu, a **cyklooxygenázu**, která se podílí na syntéze prostaglandinů.

**Chirurgická léčba** má 2 základní směry, a to léčbu kauzální a symptomatickou. Kauzální terapie používá metody MICH, kam patří exstirpace a koagulace ložisek ETRS anebo velmi účinná vaporizace CO<sub>2</sub> laserem. Zahrnuje i operativu radikální, tzn. hysterektomií s adnexektomií a odstraněním všech viditelných ložisek ETRS. Tato léčba často vyžaduje mezioborovou spolupráci s chirurgem, popřípadě s urologem, podle rozsahu onemocnění. Léčba symptomatická se zaměřuje na řešení bolesti v souvislosti s ETRS. Nejčastěji používanou metodou je LUNA (laparoscopic uterine nerve ablation), která představuje přerušování sakrouterinních ligament. Druhou, u nás minimálně prováděnou metodou, je PSN (presakrální neurektomie), t.j. resekce nervových pletení v oblasti kosti křížové. Tyto metody mají vysokou efektivitu v pooperačním období, která ale po roce od operace rychle klesá.

**Léčba neplodnosti.** Efektivní léčebné postupy u neplodnosti spojené s ETRS zahrnují léčbu chirurgickou a metody AR (asistované reprodukce). Zde se úspěšně uplatňuje intrauterinní inseminace po stimulaci gonadotropiny a IVF (in vitro fertilizace), která významně zvyšuje četnost porodů živých dětí v porovnání se stavem, kdy před IVF neproběhla žádná léčba (8, 9). Vždy je nezbytné zvážit očekávaný přínos chirurgické intervence, zejména při plánované operaci na ovariích, vzhledem k riziku závažného snížení ovariální rezervy. Pokud je neplodná žena postižena ETRS I. a II. stadia, je doporučována ablace ložisek endometriózy a adheziolýza. Tento postup je efektivnější ve srovnání s diagnostickou laparoskopií a zvyšuje fertility rate (8). U pokročilejších stadií III. a IV. neprokázaly randomizované kontrolované studie či metaanalýzy, že

Tabulka 1. Farmakologická léčba bolesti

Léková skupina	Forma podání	Cíl léčby	Úspěšnost léčby
<b>I. volba</b>			
<b>COC (combined oral contraceptive)</b> – cyklicky – kontinuálně	perorální transdermální lokální – vaginální kroužky	pseudogravida amenorea decidualizace endometria	zmírnění dysmenorey a pelipatie o 60–90%
<b>Progestiny</b>	perorální depotní – s. c., i. m., IUS (intrauterinní systém)	decidualizace a následná atrofizace endometria	zmírnění dyspareunie a pelipatie
<b>NSAID (nonsteroidal anti-inflammatory drugs)</b> užití inhibitorů COX s neselektivním účinkem a inhibitorů s účinkem na COX2	perorální lokální – rektální čípky	blokáda syntézy prostaglandinů, ovlivnění bolesti a zánětu	vysoká účinnost při nasazení v období počínající menstruace
<b>II. volba</b>			
<b>Analoga GnRH</b>	depotní injekce	navození hypoestrinního stavu – pseudoklimakteria v režimu neoadjuvance nebo adjuvance ve vztahu k chirurgické léčbě	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ výrazné potlačení pelipatie, dyschesie a dyspareunie o 60–100% (10)</li> <li>■ možnost add back terapie k zachování kostního metabolismu</li> </ul>
<b>III. volba</b>			
<b>Antagonisté PG (prostaglandinu) a selektivní modulátory PG receptorů</b>	perorální	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ antiproliferativní vliv na endometrium</li> <li>■ nenavozují hypoestrinní stav, není riziko osteoporózy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ amenorea v 50–100%</li> <li>■ potlačení pelipatie, dyschesie a dyspareunie</li> <li>■ širší využití limitují androgenní účinky</li> </ul>
<b>Inhibitory aromatázy</b>	perorální	potlačení lokální nadprodukce estrogenů v ložiscích ETRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ doplňková terapie k COC</li> <li>■ minimální využití v praxi pro možnou nežádoucí indukci ovulace</li> </ul>
<b>Doplňková a alternativní terapie</b>			
<b>Homeopatie, reflexologie, akupunktura, dietní opatření</b> (vyšší přísun Mg, vit. B <sub>12</sub> , E a C ve stravě)			

chirurgická léčba zvyšuje fertility rate. Jinak je to u postižení ovaria, kde je jasně prokázáno zlepšení fertility, pokud se provede enukleace endometriomů větších jak 4 cm. Léčíme-li pacientku s ETRS pro neplodnost, vždy je indikováno vyšetření i jejího partnera.

### Závěr

Endometrióza je podle posledních teorií onemocnění různorodé a systémové, které vzniká na podkladě patologického stavu imunitního systému a na kterém se podílí i složka genetická. Přesnou odpověď ale zatím nemáme, což není v medicíně neobvyklé. Neobvyklé je, že první teorie pochází z přelomu 19. a 20. století a ani po více jak 100 letech stále nevíme, proč některé ženy endometriózou trpí a některé ne.

S chronickou pánevní bolestí přichází do ambulance gynekologa až 10% žen. Mnohé před návštěvou gynekologické ambulance absolvovaly rozsáhlá vyšetření u jiných specialistů a opakovanou a zbytečnou antibiotickou léčbu

jen proto, že **je endometrióza v diferenciální diagnostice chronické bolesti opomíjena.**

Přitom jde o nemoc, která významně ovlivňuje kvalitu života ženy a má v některých případech i nemalý dopad na její psychosociální zdraví. Léčba ETRS je vždy „běh na dlouhou trať“ a vyžaduje ze strany pacientky dobrou spolupráci a ze strany lékaře dobrou erudici. V ČR existují čtyři centra pro diagnostiku a léčbu endometriózy: v Praze, Brně, Plzni a v Novém Jičíně, kde jsou zkušené operační týmy, přístrojové a instrumentální vybavení a návaznost na metody AR, je poskytována pacientkám potřebná komplexní a multidisciplinární péče.

### Literatura

1. Goldstein DP, de Cholnoky C, Emans SJ, et al. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescent. *J Repris Med.* 1980; 24: 251–256.
2. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 235–258.
3. Overton C, Davis C, McMillan L, et al. *An Atlas of endometriosis.* The Parthenon Publishing Group. London 2002; 58–88.
4. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004; 364: 1789–1799.

5. Jabbour HN, Sales KJ, Smith OP, et al. Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathology. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 252: 191–200.

6. Surrey ES. The role of progestins in treating the pain of endometriosis. *J Minim Invasive Gynecol* 2006;13: 528–534.

7. Brosens I, Puttemans P, Campo R, et al. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2004; 18: 285–303.

8. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE guideline for diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20: 2698–2704.

9. Sallam HN, Garcia Velasco JA, Dias S, et al. Long – term pituitary down – regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. *Cochrane database syst Rev* 2006;1:CD004635.

10. Prentice A, Deary AJ, Goldbeck-Wood S, et al. Gonadotrophin releasing hormone analogues for pain associated with endometriosis. *Cochrane database syst Rev* 2000; 2: CD000346.

Článek přijat redakcí: 20. 6. 2011

Článek přijat k publikaci: 22. 8. 2011

### MUDr. Hana Hrušková

Gynekologicko-porodnická klinika VFN a 1. LF UK  
Apolinářská 18, 128 00 Praha 2  
hahruskova@seznam.cz