

## Η «ασθένεια ενδομητρίωση»

Μ. Πασχόπουλος  
Α. Καπώνης

### 2.1 Ορισμός

Η ενδομητρίωση είναι κοινή ασθένεια των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία και χαρακτηρίζεται ως μια από τις αιγιματικές γυναικολογικές νόσους. Η βιβλιογραφία για την ενδομητρίωση είναι εκτεταμένη αλλά συχνά αντιφατική ή ανεπαρκής και αντανακλά τη δυσκολία μας να κατανοήσουμε ακόμη και τις πιο βασικές απόψεις κοινών νοσημάτων. Πρόσφατες όμως έρευνες έχουν διαλευκάνει ορισμένα σημεία της πολυσύνθετης αυτής ανωμαλίας. Στη μονογραφία αυτή

θα προβούμε σε μια κριτική αξιολόγηση των περισσότερων από τα στοιχεία που γνωρίζουμε για την ενδομητρίωση.

Ο κλασικός ορισμός της ενδομητρίωσης είναι η παρουσία ενδομητρίων αδένων και στρώματος έξω από την κοιλότητα και τους μυς της μήτρας. Δεν είναι σαφές αν και τα δύο στοιχεία, αδένες και βασική στιβάδα, είναι αναγκαία για τον παθολογικό ορισμό της νόσου. Εξάλλου δεν υπάρχει κανόνας όσον αφορά την παρουσία μεταβολικής δραστηριότητας του παθολογικά εντοπισμένου ιστού (Εικ. 2.1).



**Εικ. 2.1** Ενδομητρωτικές εστίες: α) Περιτοναϊκή. β) Ωοθηκική. γ) Πολυποειδής σχηματισμός (απεικονίσεις ηλεκτρονικού μικροσκοπίου).

Η παρουσία ενδομήτριου ιστού μέσα στους μύς της μήτρας ονομάζεται **αδενομύωση** και χαρακτηρίζεται σε παλαιότερες αναφορές ως εσωτερική «ενδομητρίτις». Επειδή σήμερα είναι γνωστό ότι η παθογένεια, τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά και τα συμπτώματα της αδενομύωσης διαφέρουν από εκείνα της ενδομητρίωσης, είναι σκόπιμο να διαχωρίζονται οι δύο οντότητες.

### Βιβλιογραφία

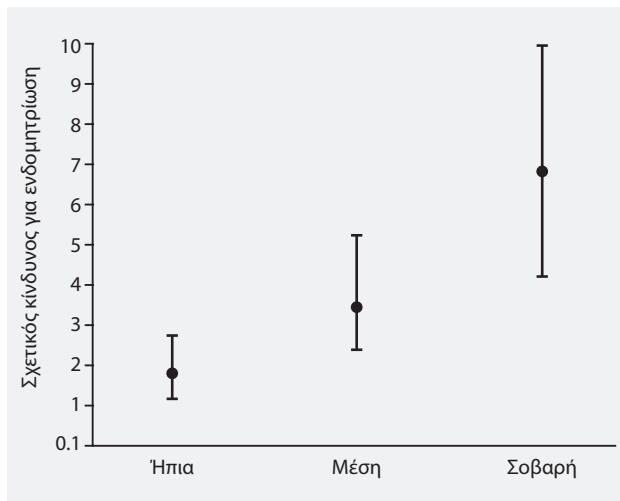
Λώλης ΔΕ. Γυναικολογία και Μαιευτική. Τόμος Α'. Αθήνα: Επιστ. Εκδ. «Παρισιάνος», 1995: 251-525.

## 2.2 Επιπολασμός και επιδημιολογικοί παράγοντες

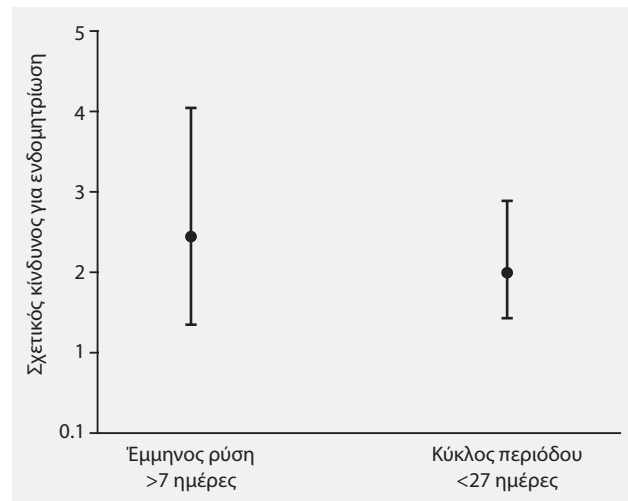
Η ενδομητρίωση είναι νόσος η οποία συναντάται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

Η μέση ηλικία κατά τη διάγνωση αναφέρεται μεταξύ 25 και 29 ετών, αλλά ο αριθμός αυτός επηρεάζεται από τη διαγνωστική μέθοδο. Δεδομένου ότι η ακριβής διάγνωση απαιτεί σήμερα λαπαροσκόπηση, καθώς και άλλες ενδοσκοπικές τεχνικές, είναι πιθανή η παρουσία υποκλινικής μορφής της νόσου και σε ασθενείς μικρότερης ηλικίας (Εικ. 2.2-2.5).

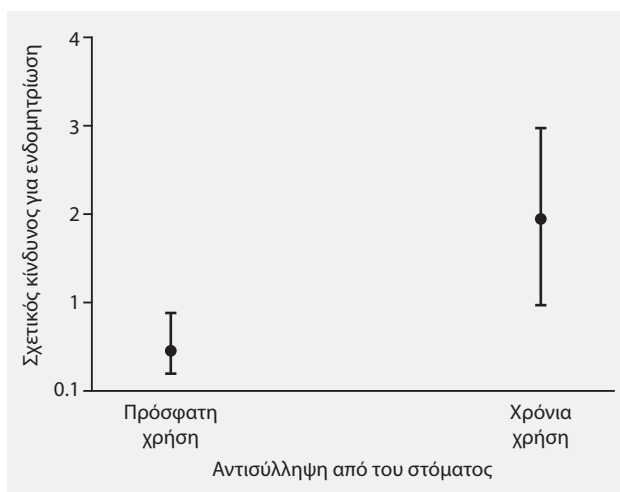
Αν και είναι σπάνια σε κορίτσια πριν από την εμμηναρχή, η ενδομητρίωση είναι σχετικά κοινή μεταξύ των εφήβων. Σε γυναίκες κάτω των 20 ετών, που πάσχουν από χρόνια πυελικό άλγος ή δυσπαρευνία, διαπιστώνεται ενδομητρίωση σε ποσοστά 47-65%. Οι περισσότερες τεκμηριωμένες περιπτώσεις ενδομητρίωσης σε κορίτσια ηλικίας κάτω των 17 ετών συνδέονται με ανωμαλίες του αγωγού του Muller και τραχηλική ή κοιλιακή απόφραξη. Αντίθετα, ο γεννη-



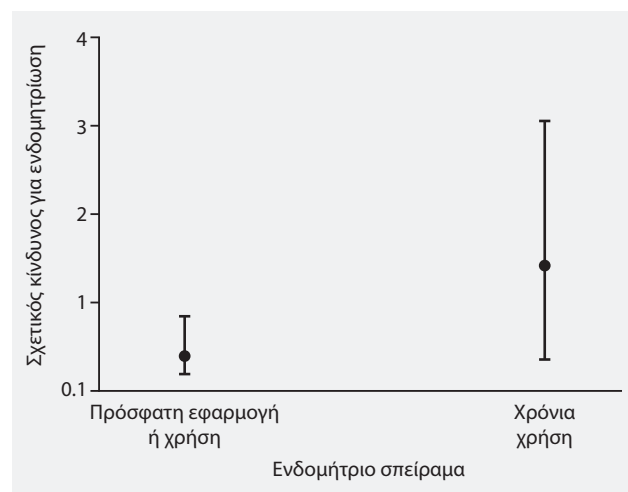
**Εικ. 2.2** Συχνότητα ενδομητρίωσης και δυσμνόρροια.



**Εικ. 2.3** Συχνότητα ενδομητρίωσης και διάρκεια εμμήνου ρύσεως.



**Εικ. 2.4** Συχνότητα ενδομητρίωσης και λήψη αντισυλληπτικών δισκίων.



**Εικ. 2.5** Συχνότητα ενδομητρίωσης και ενδομήτριο σπείρωμα.

τικός σωλήνας είναι σχεδόν πάντα φυσιολογικός σε άτομα άνω των 17 ετών με ενδομητρίωση. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αποτελούν μόνο 2-4% του συνόλου των γυναικών που χρειάζονται λαπαροσκόπηση για ενδομητρίωση. Οι περισσότερες από τις γυναίκες αυτές έχουν υποβληθεί σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης με οιστρογόνα.

Ο πραγματικός επιπολασμός της ενδομητρίωσης στον γενικό πληθυσμό δεν είναι εύκολο να προσδιοριστεί. Δεδομένου ότι απαιτούνται ενδοσκοπικές τεχνικές ή χειρουργική επέμβαση, για να τεθεί οριστική διάγνωση, ο παρατηρούμενος επιπολασμός ποικίλλει ανάλογα με την ένδειξη, τον τύπο της επέμβασης και την ικανότητα και πείρα του χειρουργού. Σε μια μελέτη ο επιπολασμός της ενδομητρίωσης ήταν 0,7% σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε αναστόμωση των σαλπίνγων, 1,6% στις περιπτώσεις λαπαροσκοπικής απολίνωσης των σαλπίνγων, 11,3% για την κοιλιακή υστερεκτομία και 31% για την επεμβατική λαπαροσκόπηση. Με βάση αυτά τα στοιχεία υπολογίζεται ένας επιπολασμός 10%. Παλαιότερες μελέτες που έδειχναν, υποτίθεται, υψηλότερη συχνότητα ενδομητρίωσης μεταξύ των λευκών γυναικών σε σύγκριση με τις γυναίκες άλλων φυλών, δεν επιβεβαιώθηκαν, όταν αφαιρέθηκαν ορισμένες μεταβλητές όπως διαθεσιμότητα υπηρεσιών υγείας, πρόσβαση σε αντισύλληψη, πολιτισμικές διαφορές σε σχέση με τους τοκετούς και τη στάση απέναντι στην έμμηνο ρύση και τον πόνο και επίπτωση των σεξουαλικά μεταδιδόμενων νόσων.

Αν ληφθούν υπόψη οι παράγοντες αυτοί, η επίπτωση εμφανίζεται παρόμοια μεταξύ των γυναικών από διάφορες φυλές. Έχει επίσης αναφερθεί οικογενής τάση προς την ενδομητρίωση. Πρώτος ο Ranney τεκμηρίωσε την οικογενή ενδομητρίωση σε 53 οικογένειες, οι οποίες ανασκοπήθηκαν αναδρομικά. Πρόσφατα δεδομένα συνηγορούν υπέρ της μεγάλης πιθανότητας κάποιου γενετικού παράγοντα, ο οποίος μεταβιβάζεται με πολυγονικό και πολυπαραγοντικό τρόπο.

### Βιβλιογραφία

- Chatman DL, Ward AB. Endometriosis in Adolescents. *J Reprod Med* 1982; 27: 156-60.
- Goldstein DP, Chohnoky C, Emans SJ, Leventhal JM. Laparoscopy in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J Reprod Med* 1989; 24: 251-6.
- Huffman JW. Endometriosis in young teen-age girls. *Pediatr Ann* 1981; 10: 44-9.
- Olive DL, Haney AF. Endometriosis. In: DeCherney AH, ed. Re-

productive failure. New York: Churchill, 1986: 153-203.

Simpson JL, Elias S, Malinak LR VC Jr. Heritable aspects of endometriosis. *I Genetic studies. Am J Obstet* 1980; 137: 237-31.

Wheeler JM. Epidemiology of endometriosis - associated infertility. *J Reprod Med* 1989.

## 2.3 Παθολογία

Η πλήρης ανασκόπηση της παθολογίας της ενδομητρίωσης προϋποθέτει εξέταση της ιστογένεσης, των αιτιών και των παραγόντων που έχουν αποφασιστική σημασία για την ανάπτυξη και τη διατήρησή της. Οι έρευνες πριν από το 1993 αποσκοπούσαν στην κατανόηση της ιστογένεσης. Σήμερα οι ερευνητές επικεντρώνουν συνήθως την προσοχή τους στους αυξητικούς παράγοντες και άλλους αιτιολογικούς μηχανισμούς, που μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη της ασθένειας.

Ο ρόλος του ανοσοολογικού συστήματος, καθώς και τοπικών περιτοναϊκών παραγόντων, είναι ιδιαίτερα σημαντικός. Είναι επίσης ευρύτερα αποδεκτό πως η παλίνδρομος έμμηνο ρύση και η επακόλουθη εμφύτευση των ενδομήτριων κυττάρων σε έκτοπες θέσεις αποτελούν καθοριστικούς παράγοντες της παθολογίας της νόσου. Αρκετοί πιστεύουν πως ο συνδυασμός δεδομένων από διαφορετικές μεταξύ τους θεωρίες μαζί με την ανοσοολογική προσέγγιση της νόσου ίσως αποτελέσει ένα βήμα προς την αιτιολόγηση της παθολογίας (Πίν. 2.1).

**Η θεωρία της εμφύτευσης (Sampson) (μετεμφύτευση)** προτείνει πως ο ενδομητρικός ιστός περνά μέσω των ωαγωγών και προσκολλάται, διεισδύει και πολλαπλασιάζεται σε έκτοπες θέσεις στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Η παλίνδρομος έμμηνο ρύση έχει παρατηρηθεί σχεδόν σε όλες τις γυναίκες με ανοικτούς ωαγωγούς. Μετά από υστεροσκοπήσεις ή πλύσεις της μήτρας έχουν βρεθεί ενδομήτρια κύτταρα στην περιτοναϊκή κοιλότητα κάτι που αποδεικνύει πως κύτταρα ενδομητρίου μπορούν να εισέλθουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα μέσω των ωαγωγών. Σημαντικά σημεία της θεωρίας του Sampson είναι η ικανότητα των κυττάρων αυτών να παραμένουν ζώντα και λειτουργικά και να εμφυτεύονται σε έκτοπες θέσεις. Η ικανότητα αυτή έχει αποδειχθεί εν μέρει με χρώση των ενδομήτριων κυττάρων στο καταμήνιο υγρό και με την *in vitro* αύξηση αποπεπτακώτους ενδομητρίου. Βιώσιμα ενδομήτρια κύτταρα έχουν διαπιστωθεί μέσα στον αυλό των σαλπίνγων και στο περιτοναϊκό υγρό. Η τοποθέτηση ενδομήτριου ιστού σε έκτοπες θέσεις

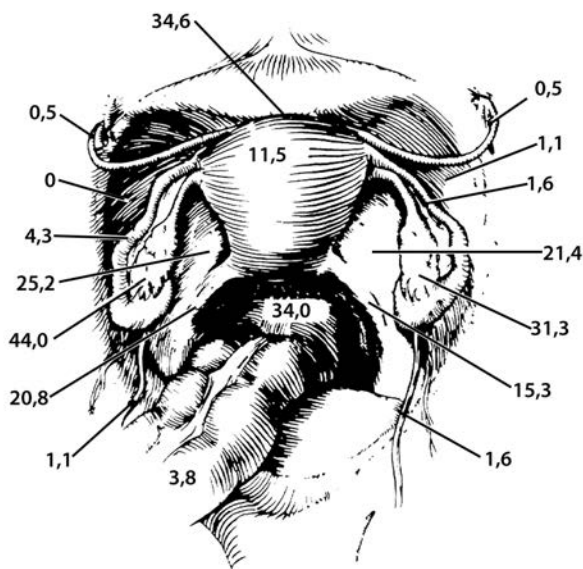
**Πίνακας 2.1** Θεωρητικές προσεγγίσεις για την αιτιοπαθογένεια της ενδομητρίωσης.

<p><b>Θεωρία της εμφύτευσης (Sampson)</b> Ενδομητρικός ιστός διαμέσου των ωαγωγών διεισδύει, προσκολλητάι και πολλαπλασιάζεται σε έκτοπες θέσεις στην περιτοναϊκή κοιλότητα</p>	<p><b>Θεωρία των εμβρυϊκών υπολειμμάτων (Recklinghausen)</b> Η παρουσία συγκεκριμένων χημικών/οργανικών ερεθισμάτων επάγει την ενεργοποίηση υπολειμμάτων των πόρων του Muller προς παραγωγή</p>
<p><b>Θεωρία της άμεσης επέκτασης (Cullen)</b> Το έκτοπο ενδομήτριο διεισδύει διαμέσου του μυϊκού τοιχώματος της μήτρας και αναπτύσσεται σε έκτοπες θέσεις</p>	<p><b>Θεωρία λεμφικής και φλεβικής μετάστασης (Halban)</b> Μεταφορά ενδομητρίων κυττάρων μέσω της λεμφικής ή αιματογενούς οδού και εγκατάστασή τους στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και σε θέσεις που δεν έχουν άμεση επαφή με το περιτόναιο</p>
<p><b>Θεωρία μετάπλασης κυττάρων της σπληαχνικής κοιλότητας του εμβρύου (Meyer)</b> Η ενδομητρίωση προκύπτει από τη μετάπλαση του περιτοναϊκού μεσοθηλίου σε ενδομήτριο</p>	<p><b>Σύνθετη θεωρία (Javert)</b> Η ενδομητρίωση προκύπτει από τη μετάπλαση του περιτοναϊκού μεσοθηλίου σε ενδομήτριο</p>
<p><b>Θεωρία της επαγωγής</b> Το αποπίπτον ενδομήτριο παράγει ουσίες, οι οποίες επάγουν τη μετάπλαση του μεσοθηλίου</p>	<p><b>Ανοσολογική Θεωρία</b> Συνδυάζει τη θεωρία του Sampson με το ανοσολογικό "status" κάθε γυναίκας</p>

έχει βρεθεί πως προκαλεί ιστολογικές αλλοιώσεις, παρόμοιες με εκείνες που παρατηρούνται στην ενδομητρίωση. Αρκετές περιπτώσεις ενδομητρίωσης ιατρογενούς προέλευσης επαληθεύουν τη θεωρία αυτή. Έτσι έχουν αναφερθεί περιστατικά ανάπτυξης ενδομητρίωσης βλάβης σε ουλές περινεοτομίας και λαπαροτομίας ή και σε καισαρικές τομές. Ακόμα άτομα με ανωμαλίες των πόρων του Muller ή παρεμπό-

διση της ροής της εμμήνου ρύσεως μέσω του κόλπου έχουν αυξημένο κίνδυνο για ενδομητρίωση. Τέλος οι ανατομικές θέσεις εμφύτευσης, που είναι συνήθως στα σημεία «λίμνασης» των υπολειμμάτων της εμμήνου ρύσεως, αποτελούν σημαντικό στοιχείο για τη θεωρία του Sampson (Εικ. 2.6).

Η θεωρία μετάπλασης κυττάρων της σπληαχνικής κοιλότητας του εμβρύου (Meyer) (κοιλωματική μετάπλαση) προτείνει πως η ενδομητρίωση προκύπτει από τη μετάπλαση του περιτοναϊκού μεσοθηλίου σε ενδομήτριο. Στηρίζεται σε εμβρυολογικές μελέτες που δείχνουν πως οι πόροι του Muller, το πυελικό περιτόναιο και το καλυπτικό β्लाστικό επιθήλιο των ωοθηκών έχουν κοινή καταβολή. Προϋποθέτει λοιπόν πως οι παραπάνω σχηματισμοί περιέχουν κύτταρα που μπορούν να διαφοροποιηθούν σε κύτταρα ενδομητρίου ή να αποδιαφοροποιηθούν και στο μέλλον να αναπτυχθούν σε ενδομητριάκα. Δικαιολογεί επίσης την ανάπτυξη ενδομητρίου οπουδήποτε στην περιτοναϊκή κοιλότητα αλλά ακόμα και στον υπεζωκότα και τη θωρακική κοιλότητα, όπως και τις σπάνιες περιπτώσεις ανάπτυξης ενδομητρίωσης σε άντρες (χωρίς βέβαια να αποκλείεται η διέγερση υπολειμμάτων των πόρων του Muller από την οιστρογονική θεραπεία που πιθανά έπαρναν).

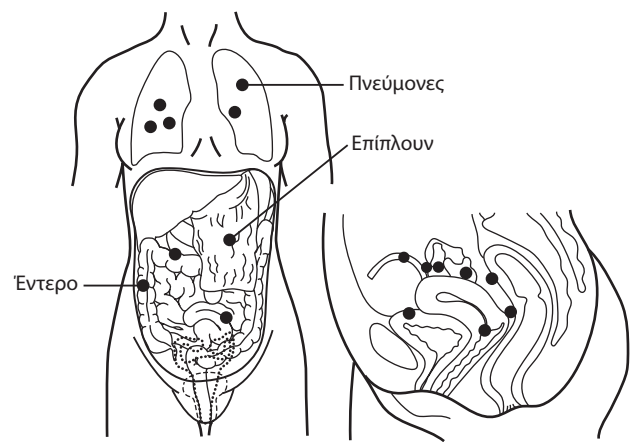
**Εικ. 2.6** Συχνότητα εντόπισης ενδομητρίωτικων εστιών σε υπογόνιμες ασθενείς (Jenkins et al).

Τέλος, η μελέτη καλοήθων και κακοήθων επιθηλιακών ωοθηκικών όγκων στηρίζει τη θεωρία αυτή μια και οι μεν και οι δε προέρχονται από βλαστικό επιθήλιο. Η παρουσία ενδομητρίωσης στις ωοθήκες μπορεί λοιπόν να οφείλεται σε μετάπλαση.

Αλλά η θεωρία αυτή συνδέεται και με πολλά άλλα προβλήματα. Πρώτον, αν τα περιτοναϊκά κύτταρα μπορούν εύκολα να υποστούν μεταπλαστικό μετασχηματισμό, το φαινόμενο αυτό θα έπρεπε να παρατηρείται σε μεγαλύτερη συχνότητα και στους άνδρες. Ελάχιστες όμως τέτοιες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί και όλες αφορούσαν ασθενείς με καρκίνωμα του προστάτη που έπαιρναν μεγάλες δόσεις οιστρογόνων. Το ενδεχόμενο να αντιπροσωπεύουν τα παραδείγματα αυτά υπερπλασία και εξάπλωση ενδομητρίου ιστού από τον ασκό του προστάτη δεν μπορεί να αγνοηθεί. Δεύτερον, παρόλο ότι η κοιλιακή μεμβράνη καλύπτει τόσο την κοιλιακή όσο και τη θωρακική κοιλότητα, η ενδομητρίωση εμφανίζεται κυρίως στην πύελο. Τέλος η επίπτωση των περισσότερων μεταπλαστικών διεργασιών αυξάνεται με την πάροδο της ηλικίας, ενώ αντιθέτως η ενδομητρίωση περιορίζεται ουσιαστικά στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η θεωρία της κοιλιακής μεταπλασίας, που προκαλείται από οιστρογόνα, εξηγεί την παρατηρούμενη κατανομή ηλικίας, αλλά ο μηχανισμός αυτός δεν συμφωνεί με την παρατηρούμενη χαμηλή επίπτωση ενδομητρίωσης σε ανωορρηκτικές γυναίκες με μονίμως αυξημένη έκκριση οιστρογόνων (Εικ. 2.7).

**Η θεωρία της επαγωγής** είναι προέκταση της προηγούμενης θεωρίας και προτείνει πως το αποπίπτον ενδομήτριο παράγει ουσίες, οι οποίες επάγουν τη μετάπλαση του μεσοθηλίου. Αυτές οι ουσίες μπορεί να επηρεάζουν αδιαφοροποίητα κύτταρα του περιτοναίου ή να προκαλούν την αποδιαφοροποίηση και την επακόλουθη μετάπλαση. Η ύπαρξη αδένων παρόμοιων με ενδομήτριες δομές, κοντά σε περιοχές υποδόριας εναπόθεσης αλλοιωμένου ενδομητρίου, καθώς και η εμφύτευση κυψελών (Millipore chambers) που περιέχουν ενδομήτριο στην περιτοναϊκή κοιλότητα του κονίκιου, συνηγορούν υπέρ αυτής της θεωρίας, αλλά σε κανένα από αυτά τα πειράματα δεν προκλήθηκε η ανάπτυξη βασικής στοιβάδας ενδομητρίου.

Ανεξάρτητα από το ποια θεωρία ιστογένεσης είναι ορθή, πρέπει να συντρέξουν και άλλοι παράγοντες, για να εκδηλωθεί η νόσος. Η αντίστροφη εμμηνορρυσία είναι τεκμηριωμένο φαινόμενο, που συμβαδί-



**Εικ. 2.7** Θέσεις εντόπισης ενδομητρίωτικων εστιών.

ζει τόσο με τη θεωρία της μετεμφύτευσης, όσο και με το επαγωγικό μοντέλο της ενδομητρίωσης. Επίσης επιδημιολογικά στοιχεία υποστηρίζουν τον ρόλο της αντίστροφης εμμηνορρυσίας στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης: **Η παρατεταμένη, κανονική, εμμηνορρυσία οδηγεί σε αυξημένη επίπτωση ενδομητρίωσης.**

Χαμηλά επίπεδα ενδομητρίωσης παρατηρούνται σε γυναίκες που παίρνουν αντισυλληπτικά από το στόμα επί μακρά χρονικά διαστήματα, σε πολύτοκες, σε γυναίκες με όψιμη εμμηναρχή ή ακανόνιστους καταμήνιους κύκλους και η ανωμαλία συναντάται σχεδόν αποκλειστικά σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας με εμμηνορρυσία. Τα ανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου συμφωνούν με την αντίστροφη εμμηνορρυσία κατά το ότι οι βλάβες είναι συνηθέστερες στις εξαρτημένες περιοχές της πυέλου.

Από μελέτες σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε περιτοναϊκή διάλυση και λαπαροσκόπηση προκύπτει ότι το 70-90% έχουν αντίστροφη εμμηνορρυσία. Η καθολικότητα σχεδόν αυτού του φαινομένου υποδηλώνει ότι η ποσότητα της αντίστροφης ροής επιδρά στην επίπτωση της ενδομητρίωσης, η οποία είναι υψηλή σε γυναίκες με άφθονη αντίστροφη ροή εμμήνου ρύσεως λόγω ανωμαλιών του αγωγού του Muller και απόφραξης της εκροής. Σχετική υποτονία της μητρο-σαλπινγικής συμβολής έχει παρατηρηθεί σε γυναίκες με ενδομητρίωση.

**Η θεωρία της άμεσης επέκτασης (Cullen)** προτείνει πως η ενδομητρίωση είναι αποτέλεσμα άμεσης διείσδυσης του έκτοπου ενδομητρίου διαμέσου του μυϊκού τοιχώματος της μήτρας. Η εξάπλωση ενδομητρίων αδένων και στρώματος μέσω των μυϊκών ινών ή μέσω λεμφικής και αγγειακής διασποράς μπορεί



όντως να αποτελεί το αρχικό στάδιο της ενδομητρίωσης, όμως σαφής σχέση μεταξύ της άμεσης επέκτασης και της εμφύτευσης των ενδομήτριων κυττάρων δεν έχει ακόμα αποδειχθεί. Έτσι αν και έχει επαληθευτεί η διείσδυση ενδομητρικών εμφυτεύσεων στην ουροδόχο κύστη, τον ουρητήρα, την ουρήθρα και το έντερο, δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία πως αυτά προέρχονται από άμεση επέκταση μέσω της μήτρας.

**Η θεωρία των εμβρυϊκών υπολειμμάτων (Recklinghausen)** προτείνει πως η παρουσία συγκεκριμένων χημικών/ορμονικών ερεθισμάτων επάγει την ενεργοποίηση υπολειμμάτων των πόρων του Muller προς παραγωγή λειτουργούντος ενδομητρίου. Βέβαια, αν και τέτοια υπολείμματα είναι συνήθη στις ωοθήκες, δεν έχει αποδειχθεί πως εξελίσσονται σε βλάβες ενδομητρίωσης.

**Η θεωρία λεμφικής και φλεβικής μετάστασης (Halban)** προτείνει πως η ύπαρξη ενδομητρίωσης στον οπισθοπεριτοναϊκό χώρο και σε θέσεις που δεν έχουν άμεση επαφή με το περιτόναιο οφείλεται σε μεταφορά ενδομήτριων κυττάρων μέσω της λεμφικής ή αιματογενούς οδού. Είναι γνωστό πως υπάρχει αθρόα λεμφαγγειακή επικοινωνία μεταξύ μήτρας, ωοθηκών, σαλπίνγγων, πυελικών και βουβωνικών – υπογαστρικών λεμφαδένων, νεφρών. Έτσι η μεταφορά ενδομήτριων κυττάρων στις θέσεις αυτές είναι ανατομικά πιθανή. Ακόμα το ποσοστό ενδομητρίωσης των λεμφαδένων σε ασθενείς με ενδομητρίωση αγγίζει το 30%. Τέλος απομακρυσμένες θέσεις εντόπισης όπως πνευμονικό παρέγχυμα, οστά, μυϊκός-νευρικός ιστός, εγκέφαλος δικαιολογούνται με αυτή τη θεωρία. Η εντόπιση στο πνευμονικό παρέγχυμα θεωρείται πως είναι συνέπεια της λειτουργίας του αγγειακού δικτύου του ως φίλτρο που παγιδεύει τα ενδομήτρια κύτταρα (Εικ. 2.7).

**Η σύνθετη θεωρία (Javert)** συνδυάζει τις θεωρίες του Sampson (της εμφύτευσης), του Cullen (της άμεσης επέκτασης) και του Halban (της φλεβικής και λεμφικής μετάστασης). Προτείνει πως η ενδομητρίωση είναι αποτέλεσμα πολλών μηχανισμών όπως της άμεσης επέκτασης στο μυομήτριο και τα παρακείμενα όργανα, της αποφοιλίδωσης βιώσιμων ενδομήτριων κυττάρων και την ακόλουθη εμφύτευσή τους σε έκτοπες θέσεις, της λεμφικής μετάστασης σε παρακείμενους λεμφαδένες και όργανα και της αιματογενούς σε απομακρυσμένα. Επιπλέον υποστηρίζει πως η παθολογία μπορεί να ποικίλλει σε κάθε περίπτωση ανάλογα με την εντόπιση και το είδος της βλάβης. Η

μεγάλη σημασία της σύνθετης θεωρίας έγκειται στο ότι αναγνωρίζει έναν πολυπαραγοντικό μηχανισμό της παθολογίας της ενδομητρίωσης. Φαίνεται πως είναι πολύ πιθανόν η εμπλοκή πολλών διαφορετικών μηχανισμών με προεξάρχοντα αυτόν της εμφύτευσης και της ανοσολογικής απάντησης, ο οποίος εξηγεί το γεγονός ότι ενώ σχεδόν σε όλες τις γυναίκες υπάρχει παλίνδρομη έμμηνος ρύση, τα ανοσολογικά χαρακτηριστικά καθemίας τελικά ίσως καθορίζουν ποια θα αναπτύξει ενδομητρίωση (Πίν. 2.1).

Εκτός του βαθμού της αντίστροφης ροής, μπορεί να υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που συμβάλλουν στην έναρξη της νόσου. Ανώμαλη ανοσολογική απόκριση μπορεί να καταλήξει σε ανικανότητα αποβολής αναρροφημένων καταμήνιων υπολειμμάτων, πράγμα που αυξάνει την πιθανότητα ενδομητρίωσης. Ανωμαλίες κυτταροτοξικότητας από κύτταρα T, δραστηριότητα φυσικών φονικών κυττάρων, λειτουργία κυττάρων B και εναπόθεση συμπληρώματος έχουν παρατηρηθεί σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Εξάλλου μπορεί να υπάρχουν αντιγονικές διαφορές μεταξύ του ενδομητρίου γυναικών με ενδομητρίωση και του ενδομητρίου φυσιολογικών γυναικών.

Άλλοι ενδεχόμενοι αιτιολογικοί παράγοντες, αν δεχτούμε ότι η θεωρία της μετεμφύτευσης είναι ορθή, είναι η ικανότητα του ενδομητρίου να εμφυτεύεται με την παρουσία ενός ή περισσοτέρων από τους παράγοντες, που είναι κρίσιμοι για την εμφύτευση. Τέτοιοι παράγοντες μπορεί να είναι πρωτεΐνες της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας όπως η φιβρονεκτίνη, η λαμινίνη και οι τύποι I και IV του κολλαγόνου, οι κυτταρικοί υποδοχείς ιντεγκρίνης και οι ενδομήτριες γλυκοπρωτεΐνες.

Αφού συντελεστεί η έκτοπη τοποθέτησή του, το ενδομήτριο πρέπει να διατηρηθεί και η αύξησή του να διεγερθεί, για να προκύψει ενδομητρίωση. Αν λείψουν οι προϋποθέσεις αυτές, η πιθανότητα ενδομητρίωσης περιορίζεται. Γενικώς τα εμφυτεύματα ενδομητρίου συμπεριφέρονται ως φυσιολογικό ενδομήτριο όσον αφορά την απόκρισή τους στις ορμόνες, δηλαδή το οιστρογόνο διεγείρει την αύξησή τους και η προγεστερόνη την αναχαιτίζει. Δεν είναι όμως σπάνιο να συμπεριφέρονται τα εμφυτεύματα με ανώμαλο και απρόβλεπτο τρόπο. Τα περισσότερα εμφυτεύματα ενδομητρίου δεν παρουσιάζουν τις κυκλικές ιστολογικές αλλαγές που χαρακτηρίζουν το φυσιολογικό ενδομήτριο.

Μια άλλη μεταβλητή είναι ο ρόλος των αυξητι-

κών παραγόντων. Στα τρωκτικά έχει διαπιστωθεί η παρουσία επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF) και υποδοχέων EGF τόσο σε εύτοπο, όσο και σε έκτοπο ενδομήτριο. Ο EGF, ο ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας I και η αυξητική ορμόνη διεγείρουν την αύξηση των κυττάρων της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου του ανθρώπου *in vitro*. Ο αυξητικός παράγοντας από αιμοπετάλια οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των κυττάρων της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου του ανθρώπου κατά δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Τέλος, ο αυξητικός παράγοντας από μακροφάγα κύτταρα (MDGF) ενισχύει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων της βασικής στιβάδας του ενδομητρίου και η μέγιστη διέγερση της αύξησης σημειώνεται, όταν MDGF και οιστρογόνο συνυπάρχουν μέσα στο θεραπευτικό υλικό.

Τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ότι ενδεχομένως απαιτείται συνδυασμός παραγόντων, μεταξύ των οποίων συμπεριλαμβάνονται το ορμονικό περιβάλλον και ο αριθμός και η εκκριτική ικανότητα των κυττάρων που παραμένουν στην περιτοναϊκή κοιλότητα, για να υποστηριχτεί η αύξηση του έκτοπου ενδομητρίου και έτσι να προκληθεί κλινική ενδομητρίωση.

Από τον Sampson το 1925, που πρώτος περιέγραψε την ενδομητρίωση και πρότεινε την αναστροφή εμμηνορρυσία μέσω των ωαγωγών ως αιτιολογία αυτής της κατάστασης, περισσότερες από οκτώ θεωρίες έχουν αναπτυχθεί προκειμένου να εξηγήσουν την ιστογένεση και την αιτιολογία της νόσου. Καμιά από αυτές μόνη της δεν εξηγεί ολόκληρο το φάσμα και την ανατομική διασπορά της νόσου (Πίν. 2.1).

Φαίνεται ότι η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική και σήμερα μια σύνθετη θεωρία παλινδρομης εμμηνορρυσίας με εμφύτευση ενδομητρικών τεμαχίων σε συνδυασμό με παράγοντες του περιτόναιου, που διεγείρουν την κυτταρική ωρίμανση, είναι η πιο αποδεκτή θεωρία για την παθογένεια της ενδομητρίωσης.

### Βιβλιογραφία

- Badawy SZA, Cuenca V, Stitzel A, Jacobs RDB, Tomar RH. Autoimmune phenomena in infertile with endometriosis. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 271-5.
- Bartosik D, Jacobs SL, Kelly LJ. Endometrial tissue in peritoneal fluid. *Fertil Steril* 1986; 46: 796-800.
- Beyth Y, Yaffe H, Levij S, Sadovsky E. Retrograde seeding of endometrium: a sequela of tubal flushing. *Fertil Steril* 1975; 26: 1094-7.
- Candiani GB, Danesino V, Gastadi A, Parazzini F, Ferraroni M. Reproductive and menstrual factors and risk of peritoneal

- and ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 1991; 56: 230-4.
- Dmowski WP, Steele RW, Baker GF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 377-83.
- Geist SH. The viability of fragments of menstrual endometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1933; 25: 751.
- Idem. Heterotopic o misplaced endometrial tissue. *Am J Obstet Gynecol* 1925; 10: 649-64.
- Idem. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927; 14: 422-69.
- Koninckx PR, Ide P, Vandenbroucke W, Brosens IA. New aspects of the pathophysiology of endometriosis and associated infertility. *J Reprod Med* 1980; 24: 257-60.
- Kruitwagen RF, Poels LG, Willemsen WN, et al. Immunocytochemical marker profile of endometriotic epithelial, and mesothelial cells: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991; 41: 215-23.
- Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod* 1991; 6: 544-9.
- Mugyer G, Willemsen P, Rolland R, et al. Cell of the mucous membrane of the female genital tract in culture: a comparative study with regard to the histogenesis of endometriosis. *In Vitro Cell Dev Biol* 1987; 23: 111-7.
- Oliker AJ, Harris AE. Endometriosis of the bladder in a male patient. *J Urol* 1971; 106: 858-9.
- Oosterlynck DJ, Cornillie FJ, Waer M, Vandeputte M, Koninckx PR. Women with endometriosis how a defect in natural killer resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991; 56: 45-51.
- Pinkert TC, Catlow CE, Straus R. Endometriosis of the urinary bladder in a man with prostatic carcinoma. *Cancer* 1979; 43: 1562-7.
- Punnonen R, Klemi PJ, Nikkanen V. Postmenopausal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 11: 195-200.
- Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. *Arch Surg* 1921; 3: 245-323.
- Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol* 1984; 6: 33-6.
- Syrop CH, Halme J. Peritoneal fluid environment and fertility. *Fertil Steril* 1987; 48:1-9.
- Vernon MW, Wilson EA. Studies on the surgical induction of endometriosis in the rat. *Fertil Steril* 1985; 44: 684-94.
- Willemsen WN, Mungyer G, Smets H, Rolland R, Vermer H, Jap P. Behavior of cultured glandular cells by flushing of the uterine cavity. *Fertil Steril* 1985; 44: 92-5.

### 2.3.1 Ωοθηκικά στεροειδή και ενδομητρίωση

Η ανταπόκριση της ενδομητρίωσης στα στεροειδή είναι σύνθετη, αλλά οι περισσότεροι ερευνητές επιστημαίνουν ότι η ωρίμανση και η διασπορά της νόσου εξαρτάται από το στεροειδικό περιβάλλον και την έκθεση στα οιστρογόνα. Η ενδομητρίωση εμφανίζεται κατά τη διάρκεια των αναπαραγωγικών χρόνων της γυναίκας σε συσχέτιση με την παραγωγή ωοθηκικών στεροειδών και σπάνια εμφανίζεται πριν από την

έναρξη της ωθηκικής στεροειδογένεσης. Παρατεταμένες περίοδοι έκθεσης σε οιστρογόνα προδιαθέτουν τις γυναίκες και άλλα θηλασικά στη νόσο, αν και αυξημένη συχνότητα ενδομητρίωσης παρατηρήθηκε σε παχύσαρκες γυναίκες με υψηλά επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων.

Σε αντίθεση, μικρότερη συχνότητα της νόσου παρατηρήθηκε σε γυναίκες με μειωμένη έκκριση οιστρογόνων ως επακόλουθο εντατικής άσκησης ή καπνίσματος, ενώ ενεργείς ενδομητριοτικές εστίες συνήθως εξαφανίζονται μετά την εμμηνόπαυση. Η οιστρογονική θεραπεία υποκατάστασης εμπλέκεται στην υποτροπή της νόσου σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, ειδικά ως “*de novo*” ανάπτυξη μετεμμηνόπαυσιακής ενδομητρίωσης είναι σπάνια.

Όπως το φυσιολογικό ενδομήτριο, ο έκτοπος ιστός εμφανίζεται οιστρογονικά εξαρτώμενος για την ανάπτυξή του και υποχωρεί σε περιπτώσεις μη επαρκών συγκεντρώσεων των ορμονών. Δεδομένης της καθαρής σχέσης ανάπτυξης και υποχώρησης της ενδομητρίωσης ανάλογα με την έκθεση σε οιστρογόνα, η θεραπεία των ασθενών στηρίζεται στη δημιουργία ενός υπο-οιστρογονικού περιβάλλοντος. Μια χαμηλότερη έκθεση σε οιστρογόνα μπορεί να επιτευχθεί θεραπευτικά με τη χρήση **GnRH αγωνιστών**, οι οποίοι μειώνουν τη λειτουργικότητα των ωθηκών. Εναλλακτικά δαναζόλη και προγεσταγόνα έχουν χρησιμοποιηθεί για μείωση της ωθηκικής λειτουργίας και της επίδρασης των οιστρογόνων στους ιστούς. Η συνολική ανταπόκριση της ενδομητρίωσης στα στεροειδή ποικίλλει, λόγω κυτταρικών και βιοχημικών μεταβολών που συμβαίνουν στις αλληλοιώσεις και αναχαιτίζουν την προσπάθεια ανάπτυξης στρατηγικών για τη θεραπεία της νόσου. Οι υποδοχείς για τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη στον έκτοπο ιστό παρουσιάζουν ανωμαλίες και είναι ελλιπείς και ανενεργοί. Έτσι λοιπόν η νόσος παρουσιάζει ποικίλη ανταπόκριση στη θεραπεία με στεροειδή, τα οποία καταστέλλουν την εξάπλωσή της αλλά δεν εξαφανίζουν το έκτοπο ενδομήτριο.

### Βιβλιογραφία

- Bergqvist A, Ferno M. Oestrogen and progesterone receptors in endometriotic tissue and endometrium: comparison of different cycle phases and ages. *Hum Reprod* 1993; 8: 2211-2217.
- Halme J, Stovall D. Endometriosis and its medical management. In: Walch EE, Zacur HA, eds. *Reproductive medicine and surgery*. St. Louis: Mosby, 1995: 695-710.
- Oliver DL. Medical treatment: alternatives to danazol. In:

Schenken Rs, ed. *Endometriosis: contemporary concepts and clinical management*. Philadelphia: Lippincott, 1989: 60.

### 2.3.2 Παρακρινείς παράγοντες και ενδομητρίωση

Φυσιολογικά, η επικοινωνία μεταξύ στρώματος-επιθηλίου είναι σημαντική για τη συνολική ανταπόκριση των ιστών στα στεροειδή, στο δε ενδομήτριο το στρώμα εμφανίζει μεγαλύτερη ευαισθησία σε αυτές τις ορμόνες σε σχέση με τα αδενικά στοιχεία. Ανώμαλο στρώμα παρουσιάζεται συχνά στις έκτοπες εστίες της ενδομητρίωσης και μπορεί σε κάποιο βαθμό να περιορίζεται η ευαισθησία στα στεροειδή. Μεταξύ διαφόρων πεπτιδίων και πρωτεϊνών που παράγονται είτε από φυσιολογικό είτε από έκτοπο ενδομήτριο, υπάρχουν διάφοροι βιοενεργοί παράγοντες και κυτοκίνες που μπορούν να επιδράσουν σημαντικά στη συμπεριφορά των κυττάρων στους αναπαραγωγικούς ιστούς. Η έκφραση πολλών από αυτούς τους βιολογικούς μεσοληβητές αλληλάζει κατά τη διάρκεια του εμμηνόρρυσιακού κύκλου ως ανταπόκριση στην ωθηκική λειτουργία.

Παρακρινείς παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν δραματικά την κυτταρική συμπεριφορά, δρώντας συνεργατικά με τα ωθηκικά στεροειδή. Για παράδειγμα, αρκετές από τις δράσεις της οιστραδιόλης στο ενδομήτριο, όπως η σύνθεση DNA και η κυτταρική αναπαραγωγή, μπορεί να τις αντιγράψει και ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF). Ο EGF μπορεί να αλληλεπιδρά με μια ευρεία ποικιλία επιθηλιακών κυττάρων και κυττάρων του συνδετικού ιστού. Η έκθεση σε οιστρογόνα αυξάνει τα επίπεδα τόσο του EGF, όσο και των EGF υποδοχέων στην καρκινωμάτωδη μήτρα. Στο ανθρώπινο ενδομήτριο η μέγιστη δράση του EGF εμφανίζεται στο τέλος της παραγωγικής φάσης του εμμηνόρρυσιακού κύκλου και EGF υποδοχείς και παράγοντες είναι παρόντες στις ενδομητριοτικές εστίες.

Άλλοι αυξητικοί παράγοντες όπως οι IGF-II και μέλη της οικογένειας των insulin-like GF βοηθούν επίσης σε συνεργεία με τα οιστρογόνα, για να προκαλέσουν την ανάπτυξη του ενδομητρίου. Αυτοί οι παρακρινείς παράγοντες έχουν βρεθεί στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση και επιδρούν στην ανάπτυξη του ενδομητριοτικού ιστού. Επιπρόσθετα, αρκετοί άλλοι τοπικά παραγόμενοι αυξητικοί παράγοντες και κυτοκίνες είναι γνωστό ότι ρυθμίζουν την ανάπτυξη των ενδομητριοτικών κυττάρων και είναι παρόντες στους ενδομητριοτικούς ιστούς και το περιτοναϊκό



υγρό ασθενών που πάσχουν από τη νόσο.

Οι αυξητικοί παράγοντες, οι κυτοκίνες και τα στεροειδή σπάνια δρουν ανεξάρτητα, περισσότερο δρουν συνεργικά, ώστε να επιτύχουν μια δυναμική ισορροπία στη διάρκεια της ωρίμανσης των κυττάρων ή σε συσχετισμό με την κυτταρική διαφοροποίηση και λειτουργία.

### Βιβλιογραφία

Bruner KL, Rodgers WH, Korc M, et al. Transforming growth factor-mediates the progesterone suppression of an epithelial: 83-88.

Mukku VR, Stancel GM. Regulation of EGF receptor by estrogen. J Biol Chem 1985; 260: 9820-9826.

Osteen KG, Bruner KL, Sharpe-Timms. Steroid and growth factor regulation of matrix metalloproteinase expression and endometriosis. Semin Reprod 1996; 14: 247-255.

### 2.3.3 Το περιτοναϊκό περιβάλλον στην ενδομητρίωση

T. Harada, I. Deura, T. Iwbe, N. Terakawa

Σήμερα γνωρίζουμε ότι ενώ είναι πιθανό το περιτοναϊκό περιβάλλον να συντελεί στην ανάπτυξη της ενδομητρίωσης, ταυτόχρονα μπορεί και να μεταβάλλεται από τη νόσο. Ερευνητές προσπαθούν να αναγνωρίσουν τους παράγοντες που είναι παρόντες στο περιτοναϊκό περιβάλλον με ενδομητρίωση και που πιθανόν μπορεί να εξηγήσουν την παθογένεια της νόσου και την παθοφυσιολογία των συμπτωμάτων της, όπως η στέρωση. Έχει προταθεί ότι οι ασθενείς με ενδομητρίωση έχουν αλληλαγμένο περιτοναϊκό περιβάλλον, το οποίο επηρεάζει τα συμπτώματα της νόσου. Σε αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζουμε σύγχρονες γνώσεις για το περιτοναϊκό περιβάλλον ασθενών με ενδομητρίωση και τον δυναμικό ρόλο του στην ανάπτυξη της νόσου και τη σχετική παθολογία της.

Το τοπικό περιβάλλον στο οποίο βρίσκονται τα ενδομητρίωτικά εμφυτεύματα βρίσκεται σε δυναμική κατάσταση. Το περιτόναιο είναι η πιο εκτεταμένη ορώδης μεμβράνη στο ανθρώπινο σώμα. Η επιφάνειά του είναι γενικά ίση με αυτή του δέρματος. Αποτελείται από δύο στιβάδες: μία στιβάδα χαλαρού συνδετικού ιστού στην οποία βρίσκονται κολληγόνο, ελαστικές ίνες, λιποκύτταρα και μακροφάγα και μία μεσοεπιθηλιακή στιβάδα που αποτελείται από ηλικώδη επιθηλιακά κύτταρα.

Το περιτοναϊκό υγρό προέρχεται κυρίως από διάλυση στοιχείων του πλάσματος και από εκκρίσεις των ωθηκών. Άλλες πηγές είναι το υγρό των αγωγών, η παλινδρομη εμμηνορροσία και οι εκκρίσεις

των μακροφάγων. Νερό, ηλεκτρολύτες και άλλα στοιχεία μικρού μοριακού βάρους μεταφέρονται ελεύθερα μέσω του περιτοναίου, καθώς είναι μεμβράνη υψηλής διαπερατότητας. Το περιτόναιο είναι εφοδιασμένο με αγγειακά και λεμφικά σπείλη, τα οποία προσφέρουν πλούσιο δίκτυο τριχοειδών.

Ο ρόλος της ενδομητρίωσης σε συνδυασμό με τις φλεγμονώδεις αλληλαγές στο τοπικό περιτοναϊκό περιβάλλον έχει προσλάβει αρκετό ενδιαφέρον. Αλληλαγές στην ποσότητα όπως και στις συγκεντρώσεις ποικίλων κυττάρων, ορμονών και άλλων συστατικών έχουν παρατηρηθεί στη διάρκεια του φυσιολογικού εμμηνορροσιακού κύκλου και στην ενδομητρίωση. Έχει προταθεί ότι η κυτταρική βιοχημική σύσταση του περιτοναϊκού υγρού (PF) έχει κριτική σημασία στην παθογένεση της ενδομητρίωσης.

Το PF παρέχει ένα ανοσολογικά δυναμικό περιβάλλον, που συνδέεται με το αναπαραγωγικό και το ανοσολογικό σύστημα. Οι ανωμαλίες του PF στην ενδομητρίωση μπορεί επίσης να συνδέονται με την επαγόμενη στειρότητα. Τα συστατικά του PF μπορεί να αλληλεπιδρούν ενάντια στην ωθηκική λειτουργία, τη μεταφορά και την επιβίωση των γαμετών, στη σχέση σπέρματος-ωαρίου, στην πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη και εμφύτευση. Έχει δείχθει ότι το PF έχει αρνητική επίπτωση στη σύλληψη του ωαρίου από τους κροσσούς στην επιβίωση του σπέρματος, στην αλληλεπίδραση σπέρματος-ωοκυττάρου και στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Οι αγωγοί και οι ωθηκές βρίσκονται εντός του PF. Τα ωάρια εκτίθενται στο περιτοναϊκό περιβάλλον ακόμα και μετά τη σύλληψη τους από τον κώδωνα, γιατί οι αγωγοί επικοινωνούν ελεύθερα με την περιτοναϊκή κοιλότητα. Το σπέρμα εκτίθεται σε παράγοντες του PF πριν και κατά τη διάρκεια της γονιμοποίησης. Το έμβρυο επίσης, καθώς τα πρώτα στάδια ανάπτυξής του συμβαίνουν στη σάλπιγγα, εκτίθεται επίσης στα κυτταρικά και διαλυτά συστατικά του PF.

### Χαρακτηριστικά του περιτοναϊκού υγρού

#### Ποσότητα

Το περιτοναϊκό υγρό είναι ένα υπερδιήθημα του πλάσματος. Η ανθρώπινη περιτοναϊκή κοιλότητα συνήθως περιέχει 5-20 ml από ορώδες αχυρόχρουν έκκριμα που η ποσότητά του ποικίλλει ανάλογα με τις φυσιολογικές καταστάσεις που βρίσκεται ο οργανισμός. Στις γυναίκες η ποσότητά του μεταβάλλεται κατά τη διάρκεια του εμμηνορροϊκού κύκλου φτάνοντας

τα μέγιστα επίπεδα μετά την ωορρηξία. Γενικά η ποσότητα του PF αυξάνει στην παραγωγική φάση φτάνοντας στον μέγιστο βαθμό κατά την πρώιμη εκκριτική φάση με μείωση στο τέλος της ωχρινικής φάσης του κύκλου. Η ποσότητά του εξαρτάται από τη δραστηριότητα των οιστρογόνων, την αγγείωση του ωχρού σωματίου και την παραγωγή ορμονών. Η ενδομητρίωση μπορεί να μεταβάλει την ποσότητα του PF. Με αυξημένη παραγωγή υγρού από τις ωοθήκες έχουμε μεταβολή της διαπερατότητας της μεσοεπιθηλιακής μεμβράνης και μεταβολή της κολληοειδωσμητικής πίεσης με επακόλουθη αλληλαγή των πρωτεϊνικών συστατικών του.

Σε μία πρόσφατη ανασκόπηση από 17 μελέτες έγινε συλλογή PF σε διαφορετικές φάσεις του εμμηνορροϊκού κύκλου. Σε 5 από αυτές βρέθηκε αυξημένη ποσότητα PF στην ενδομητρίωση και σε 11 καμιά μεταβολή. Στη μεγαλύτερη από αυτές τις μελέτες με αύξηση του PF αυτό βρέθηκε αυξημένο σε κάθε στιγμή του εμμηνορροϊκού κύκλου. Οι αλληλαγές στην ημέρα του κύκλου, ακατάλληλα επιλεγμένα controls και διαφορετική τεχνική στη συλλογή PF εξηγούν τις διαφορές που παρατηρήθηκαν σε αυτές τις μελέτες. Από την άλλη πλευρά δύο καλά σχεδιασμένες μελέτες του PF στην ενδομητρίωση, στις οποίες επιχειρήθηκε η συλλογή μεταξύ 8-12 και 13-18 ημερών του κύκλου, απέτυχαν να δείξουν αύξηση του PF ανάμεσα σε ασθενείς με ενδομητρίωση.

Οι Syrop και Halme προσπάθησαν να καθορίσουν την επίδραση του αριθμού των μακροφάγων και της ποσότητας του PF πάνω στη στέρωση προερχόμενη από ενδομητρίωση. Σε γυναίκες που επιτεύχθηκε κύηση είχαν σημαντικά χαμηλότερη ποσότητα PF από αυτές που δεν έμειναν έγκυες. Έτσι η ποσότητα του PF έχει αντιστρόφως ανάλογη σχέση με το ποσοστό κύησης που επιτυγχάνεται σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Οι Haney και Weinbers βρήκαν ότι η ποσότητα του PF μειώνεται σε κάθε γυναίκα με ενδομητρίωση κατόπιν θεραπείας με οξική μεδροξυπρογεστερόνη.

Πάντως τα μέχρι τώρα ευρήματα αποδεικνύουν ότι η ποσότητα PF σε γυναίκες με ενδομητρίωση μπορεί να είναι μετρίως αυξημένη, αλλά αυτό έχει μικρή κλινική σημασία και πτωχή συσχέτιση με τη στέρωση. Ακόμα και αν αυτή η αύξηση αποδειχθεί, ο ρόλος της ως αιτιολογικού και δραστικού συνδέσμου της ενδομητρίωσης και της στέρωσης παραμένει συζητήσιμος, δεδομένου ότι μεγαλύτερες ποσότητες PF έχουν βρεθεί και σε γυναίκες με ιδιοπαθή στέρωση.

### Κυτταρικά στοιχεία του περιτοναϊκού υγρού

Το περιτοναϊκό υγρό περιέχει πληθώρα «επιπλεόντων» κυττάρων όπως μακροφάγα, μεσοεπιθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, ηωσινόφιλα και μαστοκύτταρα. Πολυμορφοπύρνα φυσιολογικά υπάρχουν σε μικρό αριθμό και αυξάνουν σε μεγάλο βαθμό σε περιπτώσεις πνευλικής φλεγμονής. Ο Hill χρησιμοποίησε μονοκλωνικά αντισώματα για την αναγνώριση των κυττάρων στο PF και βρήκε ότι γυναίκες στα πρώιμα στάδια ενδομητρίωσης είχαν μεγαλύτερη αύξηση των λευκοκυττάρων, μακροφάγων, βοηθητικών T λεμφοκυττάρων και NK κυττάρων. Αυτά τα ευρήματα επιβεβαιώνουν μια ενεργή ανοσολογική αντίδραση, καθώς τα κύτταρα μπορεί να έλκονται χημειοτακτικά στην περιτοναϊκή κοιλότητα ως απάντηση στη νόσο ή ο αυξημένος αριθμός τους να αντιπροσωπεύει μια πρωτοπαθή ανωμαλία. Με κάθε τρόπο οι μεταβολές του αριθμού των περιτοναϊκών κυττάρων και η αναπαραγωγική δυσλειτουργία μπορεί να αλληλεπιδρούν.

**Μακροφάγα.** Τα μακροφάγα έλκονται στο περιτοναϊκό περιβάλλον περισσότερο από κάθε άλλο τύπο κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα προερχόμενα από τον μυελό των οστών κυκλοφορούν ως μονοκύτταρα και έπειτα μεταναστεύουν σε διάφορες κοιλότητες του σώματος, εωσότου ενεργοποιηθούν ως φαγοκύτταρα. Τα μακροφάγα συμβάλλουν στους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού με την αναγνώριση, φαγοκυττάρωση και καταστροφή των μικροοργανισμών. Συμβάλλουν επίσης στην παραγωγή της κυτταρικής ωρίμανσης και βιωσιμότητας με παραγωγή κυτοκινών και αυξητικών παραγόντων.

Άλλες λειτουργίες τους είναι η αφομοίωση των περιτοναϊκών συντριμμάτων όπως σπέρμα και ενδομήτριος ιστός και η παρουσία αντιγόνων στα T-λεμφοκύτταρα. Εκκρίνουν επίσης διάφορες ουσίες όπως αυξητικούς παράγοντες, κυτοκίνες, προστανοειδή, στοιχεία του συμπληρώματος και υδρολυτικών ενζύμων. Απελευθερώνουν ακόμα μικρές ποσότητες ενεργών μεταβολιτών του οξυγόνου, όπως του υπεροξειδίου, περοξειδίου του υδρογόνου και στοιχειακού οξυγόνου.

Η ενδομητρίωση προκαλεί μια τοπική φλεγμονώδη αντίδραση. Δεδομένου ότι τα μακροφάγα είναι τα κυρίαρχα εμπύρνα κύτταρα στο PF, είναι πιθανόν να αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας του οργανισμού έναντι αυτής της φλεγμονής. Έλκονται χημει-

στακτικά και απελευθερώνονται μέσω μικρών πόρων του αγγειακού τοιχώματος και εισερχόμενα στην περιτοναϊκή κοιλότητα εκδηλώνουν τις φαγοκυτταρικές και εκκριτικές τους λειτουργίες. Εξαιτίας αυτών η σχέση μεταξύ μακροφάγων και ενδομητρίωσης έχει ερευνηθεί εξονυχιστικά. Ο Haney πρώτος περιέγραψε μια αύξηση των περιτοναϊκών μακροφάγων σε στείρες γυναίκες με ενδομητρίωση. Οι επακόλουθες μελέτες επιβεβαίωσαν τον αυξημένο αριθμό, τη συγκέντρωση και την ενεργοποίηση των μακροφάγων σε αυτές τις γυναίκες. Φυσιολογικά το PF περιέχει λεμφοκύτταρα σε συγκέντρωση  $0,5-2,0 \times 10^6$  ml εκ των οποίων το 85% είναι μακροφάγα. Η συγκέντρωσή τους ποικίλλει κατά τη διάρκεια του κύκλου της γυναίκας με μεγαλύτερη αύξηση κατά την εμμηνορρυσία. Επάγεται έτσι η υπόθεση ότι τα μακροφάγα είναι παρόντα στο PF σε μεγάλο βαθμό ως απάντηση στην παθολογική εμμηνορρυσία. Αυξημένος επίσης αριθμός τους υπάρχει στο λυκηθικό τμήμα των ωαγωγών σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Η έκταση της ενδομητρίωσης γενικά δεν φαίνεται να επηρεάζει τον αριθμό των μακροφάγων, παρόλο που υπάρχει μια τάση για μεγαλύτερη συγκέντρωση σε γυναίκες που βρίσκονται σε ελάχιστο ή σε ήπιο στάδιο της νόσου.

Ο αυξημένος αριθμός μακροφάγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα των γυναικών με ενδομητρίωση μπορεί να είναι το αποτέλεσμα χρόνιας διέγερσης από ενδομητριοτικά εμφυτεύματα ή εκτεταμένης παρουσίας συντριμμάτων εμμηνορρυσίας. Από το άλλο μέρος ο Haney περιέγραψε μια ανάστροφη σχέση μεταξύ περιτοναϊκής φλεγμονής και ενδομητρίωσης, η οποία αντιτίθεται στην υπόθεση της χρόνιας διέγερσης. Η περιτοναϊκή φλεγμονή μειώνεται, καθώς η ενδομητρίωση εξελίσσεται. Η κυτταροτοξικότητα των περιτοναϊκών μακροφάγων είναι μικρότερη σε σοβαρή μορφή της νόσου παρά σε περιπτώσεις ελαχίστης νόσου. Τα μακροφάγα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ενδομητρίωση έχουν δείξει ικανότητα παραγωγής «tumor necrosis» (TNF), «macrophage-derived growth factor» (MDGF), ιντερλευκίνης-1 και φιβρονεκτίνης.

Οι παράγοντες αυτοί δρουν έμμεσα ενάντια στη γονιμότητα και αυξάνουν την παραγωγικότητα των ενδομητριοτικών εμφυτευμάτων. Με την ενεργοποίηση του μακροφάγου ξεκινά η φαγοκυτταρική του δράση η οποία εκδηλώνεται με ποικίλες αλληλεδράσεις: αύξηση δραστηριότητας ενζύμων όπως η οξεική φωσφατάση, μυελοπεροξειδάση και η αμινοπεπτιδάση

της λευκίνης, αύξηση φαγοκυτταρικής δυνατότητας και αύξηση μεγέθους του κυττάρου. Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την ενεργοποίηση των μακροφάγων σε σχέση με την ενδομητρίωση και τη στειρώση και πρότειναν ότι ο αριθμός και η συγκέντρωσή τους είναι στοιχεία λιγότερο σημαντικά από τον αριθμό ενεργοποίησής τους.

Ο Halme έδειξε ότι μακροφάγα συλλεγόμενα από την περιτοναϊκή κοιλότητα στείρων γυναικών με ενδομητρίωση ήταν μεγαλύτερα και περισσότερο ενεργά (46% έναντι 15%) από μακροφάγα γόνιμων γυναικών. Προτείνουν λοιπόν ότι αυτή η αυξημένη δραστηριότητα των μακροφάγων είναι αποτέλεσμα της παρουσίας των ενδομητριοτικών εμφυτευμάτων και μπορεί να συμβάλουν στη στειρότητα. Επακόλουθες μελέτες της ίδιας ομάδας επιβεβαίωσαν τον αυξημένο αριθμό μεγάλων και ώριμων μακροφάγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα γυναικών με ενδομητρίωση και αυξημένη δυνατότητα φαγοκυττάρωσης και παραγωγής αντισωμάτων. Τα μακροφάγα ασθενών με ενδομητρίωση είναι περισσότερο διαφοροποιημένα σε σχέση με τα μακροφάγα των ομάδων ελέγχου.

Τα μακροφάγα επιφέρουν τον πολυπλοκασμό των κυττάρων που συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις διεργασίες, την ανακατασκευή των ιστών και τη νεοαγγείωση όπως είναι οι ινοβλάστες, τα κύτταρα έκκρισης παραγόντων IL-1, TNFα, MDGF και η χημειοτακτική πρωτεΐνη των μονοκυττάρων-1 (MCP-1). Μελέτες έχουν δείξει αύξηση αυτών των παραγόντων σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Ο Fahih ανέφερε την παρουσία IL-1 στο περιτοναϊκό υγρό γυναικών με ενδομητρίωση αλλά χωρίς ομάδα ελέγχου. Η IL-1 επιδρά στο έμβρυο ποντικού διεγείροντας τον πολυπλοκασμό των βλαστών, την εναπόθεση κολληγόνου και τον σχηματισμό ινικής.

Η παραγωγικότητα αυτή των μακροφάγων μπορεί να είναι υπεύθυνη για την ανάπτυξη και τη διατήρηση της ενδομητρίωσης. Οι Surrey και Halme έδειξαν ότι το PF γυναικών με ενδομητρίωση προκαλεί πολυπλοκασμό των ενδομήτριων στρωματικών κυττάρων σε καλλιέργειες. Πρόσφατα με τη χρήση συγκαλλιέργειών άνοσων και ενδομητριοτικών κυττάρων παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις επιδράσεις μονοκυττάρων περιφερικού αίματος σε γυναίκες με και χωρίς ενδομητρίωση. Μονοκύτταρα ασθενών με ενδομητρίωση προκαλούσαν πολυπλοκασμό αυτόλογων ενδομήτριων κυττάρων, ενώ μονοκύτταρα γόνιμων γυναικών προκαλούσαν κα-

ταστολή του πολυπληθασιασμού αυτού. Αυτό αποδεικνύεται και από μελέτες στις οποίες περιτοναϊκά μακροφάγα γυναικών με ενδομητρίωση παρήγαγαν σημαντικά φιβρονεκτίνη, έναν αυξητικό παράγοντα των βλαστών, σε σχέση με μακροφάγα υγιών γυναικών. Η αύξηση του αριθμού των μακροφάγων σε γυναίκες με ενδομητρίωση και χωρίς μηχανικό αίτιο στεριότητας μπορεί να επιδράσει στη μεταφορά του ωαρίου και του ζυγώτη ή στην επιβίωση του σπέρματος στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Αυτή η σκέψη υποστηρίζεται και από την παρατήρηση ότι η εθιδιόλη, που συνδέεται με αύξηση της γονιμότητας μετά από υστεροσαλπιγγογραφία, αναστέλλει τη φαγοκύτωση του σπέρματος από περιτοναϊκά μακροφάγα *in vitro*.

*Από μελέτες σε έμβρυα ποντικών τα περιτοναϊκά μακροφάγα έχουν αρνητική επίδραση στη γονιμότητα και στην εμβρυϊκή ανάπτυξη. Αυτή η επίδραση μπορεί ή να προέρχεται από άμεση δράση των κυττάρων ή από χημικούς παράγοντες των μακροφάγων. Πιθανοί τέτοιοι παράγοντες είναι οι προσταγλανδίνες, οι κυτοκίνες και οι αυξητικοί παράγοντες.*

**Ενδομητρικά κύτταρα.** Η ιστογένεση της ενδομητρίωσης εξηγείται, σύμφωνα με τη θεωρία του Sampson, με την εμφύτευση ενδομήτριου ιστού ως αποτέλεσμα παλινδρόμησης αυτών των κυττάρων κατά τη διάρκεια της εμμηνορρυσίας. Αρχικά πιστεύαμε ότι η παλινδρομη εμμηνορρυσία ήταν σπάνιο φαινόμενο, ενώ στη συνέχεια αποδεικνύεται ότι συμβαίνει αρκετά συχνά. Οι Polishuk και Scarf επιχειρώντας δουλγασιοπαρακέντηση κατά την έμμηνο ρύση βρήκαν αιμορραγικό PF σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 50% των ασθενών. Άλλοι βρήκαν ότι το 90% των φυσιολογικών γυναικών είχε ανάστροφη εμμηνορρυσία και σε ποσοστό 70% υπήρχε μεγάλη αιμορραγία στο PF κατά την έμμηνο ρύση. Πάντως η παρουσία ερυθροκυττάρων στο PF κατά την περίοδο δεν συνδέεται απαραίτητα με ανάστροφη ροή βίωσιμων ενδομητριοειδών κυττάρων.

Οι μελέτες που εξέτασαν την παρουσία ενδομητριοειδών κυττάρων στο PF είναι αντιφατικές, με ποσοστά που κυμαίνονται από 0-59%. Αρκετοί ερευνητές βρήκαν σε ίδια αναλογία ενδομήτριο ιστό στο PF γυναικών με και χωρίς ενδομητρίωση. Από την άλλη πλευρά μία μελέτη έδειξε πιο συχνή παρουσία ενδομήτριου ιστού στο PF γυναικών με ενδομητρίωση. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την άποψη ότι η ανάστροφη ροή βίωσιμων ενδομητριοειδών κυττάρων στη διάρκεια της εμμηνορρυσίας εμφανίζεται

στις περισσότερες γυναίκες με άθικτες σάλπιγγες, καθώς και ότι διάφοροι άλλοι παράγοντες είναι σημαντικοί στην παθογένεια της ενδομητρίωσης εκτός των παλινδρομούμενων ενδομήτριων κυττάρων.

**Μεσοεπιθηλιακά κύτταρα.** Το μεσοθήλιο, ένα απλό πλακώδες επιθήλιο, βρίσκεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Έχει βρεθεί ότι ανθρώπινα περιτοναϊκά κύτταρα είναι σε θέση να παράγουν αυξητικούς παράγοντες αιμοποίησης είτε άμεσα [IL-1, MCP-2, αυξητικό παράγοντα πολυμορφοκυττάρων (G-CSF), παράγοντα διέγερσης μακροφάγων (M-CSF), IL-8, IL-6], είτε ως απάντηση σε ποικιλία ερεθισμάτων [TNF, IL-1 και επιθηλιακό αυξητικό παράγοντα (EGF)]. Ακόμα εκκρίνουν CA 125 από τις κορυφαίες επιφάνειές τους. Αυτά τα ευρήματα δείχνουν ότι τα μεσοθηλιακά κύτταρα παίζουν καθοριστικό ρόλο στη ρύθμιση μιας περιτοναϊκής φλεγμονής και της αναγέννησης των ιστών.

**Λεμφοκύτταρα (άλλα ανοσοποιητικά κύτταρα).** Σημαντικά αυξημένος αριθμός T-λεμφοκυττάρων και NK κυττάρων, λίγα μόνο B-λεμφοκύτταρα και καθόλου πλάσματοκύτταρα έχουν βρεθεί στο PF γυναικών με ενδομητρίωση, όταν συγκρίθηκαν με φυσιολογικές γυναίκες. Αυξημένο ποσοστό βοηθητικών και κατασταλτικών T-λεμφοκυττάρων βρέθηκαν σε δείγματα PF γυναικών με ενδομητρίωση, υποδεικνύοντας κυτταρική ανοσολογική αντίδραση στην περιτοναϊκή κοιλότητα αυτών των γυναικών.

Τα NK κύτταρα αντιπροσωπεύουν έναν κυτταρικό πληθυσμό που έχει ως λειτουργία να δρα ως «φρουρός» του βιολογικού συστήματος έναντι εισβολής ξένων αντιγονικών στοιχείων. Η δράση των NK κυττάρων στην περιτοναϊκή κοιλότητα είναι μειωμένη στην ενδομητρίωση και παρατηρείται μεγαλύτερη μείωση της δραστηριότητάς τους σε σοβαρές μορφές της νόσου. Επίσης στην ενδομητρίωση, παρά τη μείωση της λειτουργικότητας των NK κυττάρων, η ποσοστιαία αναλογία των περιφερικών NK κυττάρων ούτε μεταβάλλεται ούτε αυξάνεται. Δεν είναι γνωστό γιατί συμβαίνει αυτή η μείωση δράσης αυτών των κυττάρων στην ενδομητρίωση. Μια πιθανότητα για την εξήγηση του φαινομένου αυτού είναι ότι αποτελεί απόρροια δράσης διαλυτών παραγόντων του ορού και του PF στις προσβεβλημένες γυναίκες. *In vitro* η δραστηριότητα των NK κυττάρων μειώνεται κατόπιν επίδρασης ορού ή PF γυναικών με ενδομητρίωση. Είναι ενδιαφέρον ότι ο αριθμός των περιτοναϊκών λευκοκυττάρων είναι δραματικά αυξημένος σε γυναίκες με ενδομητρίωση σταδίου I και II.