



Endometrios – en inflammatorisk kvinnosjukdom

Smärta och reducerad fertilitet, allvarliga symtom

– Endometrios är vanlig hos kvinnor i fertil ålder.

– Endometrios betingas sannolikt av en immunologisk störning.

– Sjukdomsförloppet kan ha mycket varierande karaktär.

– Endometrios är en kronisk sjukdom med inslag av såväl akut som kronisk inflammation.

– Den inflammatoriska processen ger smärtor, ibland invalidiserande.

– Inflammationsmediatorer stör oocyternas utveckling och kan orsaka infertilitet.

– Diagnostik är i allmänhet invasiv med laparoskopi.

– Vid infertilitet bör IVF erbjudas på ett tidigt stadium.

– Hormonell behandling förbättrar inte fertiliteten.

Endometrios drabbar kvinnor i fertil ålder. Genesen betingas sannolikt av en immunologisk störning, och förloppet är ofta kroniskt recidiverande. Vid den sedimentation och implantation i lilla bäckenet av endometrium som anses vara incitamentet till sjukdomen, uppstår en akut inflammatorisk reaktion, som med tiden övergår i en kronisk form, vilka båda framkallar olika former av ofta svår smärta. Den inflammatoriska miljön i lilla bäckenet tycks också störa follikelfunktionen och oocyten, med något sänkt fertilitet som följd. Resultaten av in vitro-fertilisation (IVF) är dock goda.

Inflammatorisk sjukdom

Endometrios är en kronisk sjukdom som drabbar 5–10 procent av kvinnor i reproduktiv ålder och förorsakar i många fall mycket svåra smärtor och reducerad livskvalitet. Ett centralt fenomen i sjukdomens patofysiologi är förmodligen implantation och inväxt på ektopiska ställen av avstötta endometrie-celler, vilka initialt ger upphov till en lokal inflammation (fig 1). Möjligheten för endometriefragment att implantera tycks bero på att de lymfocyter, s k NK-celler (natural killer cells), som normalt känner igen och bryter ner bl a endometrie-celler (liksom t ex virus-infekterade celler och tumörceller) utan fö-

Agneta Bergqvist

Kvinnokliniken
Huddinge universitetssjukhus
SE-141 86 Huddinge

Christer Bergquist

Kvinnokliniken
Borås lasarett
SE-501 82 Borås

Fredrik Nordenskjöld

Kvinnokliniken
Kärnsjukhuset
SE-541 85 Skövde

Artikklens tidigare publicering i *Läkartidningen* 2000; 97: 815–8

regående sensitisering, hos vissa kvinnor har en defekt cytotoxicitet (1).

I den kaskad av inflammatoriska processer som initieras i samband med adhesionen och implantationen frisätts olika substanser av vilka en del är smärtframkallande. Denna process initieras varje gång bäckenhålan exponeras för en retrograd menstruation. Frekventa, rikliga och/eller långdragna menstruationer har visat sig vara relaterade till förekomsten av endometrios, men å andra sidan har tidigare användning av p-piller, som minskar blödningsvolymen, eller IUD (intra-uterine device), som kan öka densamma, inte visat sig vara specifikt relaterade till förekomst av endometrios (2). Det annorlunda kontraktionsmönstret i myometriet med hyperperistaltik, som påvisats hos kvinnor med endometrios (3) bidrar sannolikt genom att öka volymen av retrograd blödning. Symtomet under denna fas av sjukdomen är huvudsakligen menstruationsrelaterad bäckensmärta. Så småningom övergår den akuta inflammationen i en kronisk form med fibrosbildning runt och in i härdarna (fig 2). När endometrioshärden inkapslats i fibros blir produktionen och expositionen av inflammationsmedierande substanser begränsad. Samtidigt som vissa härdar fibrosomvandlas uppstår dock nya härdar. På så sätt tycks såväl akut som kronisk inflammation pågå parallellt i lilla bäckenet hos många kvinnor. Endometriosvävnaden har en

potential att växa in i omgivningen (fig 3), och denna invasiva växt, liksom fibrosen, kan involvera afferenta nerver, vilket resulterar i mer eller mindre kronisk smärta.

Förekommer i olika former

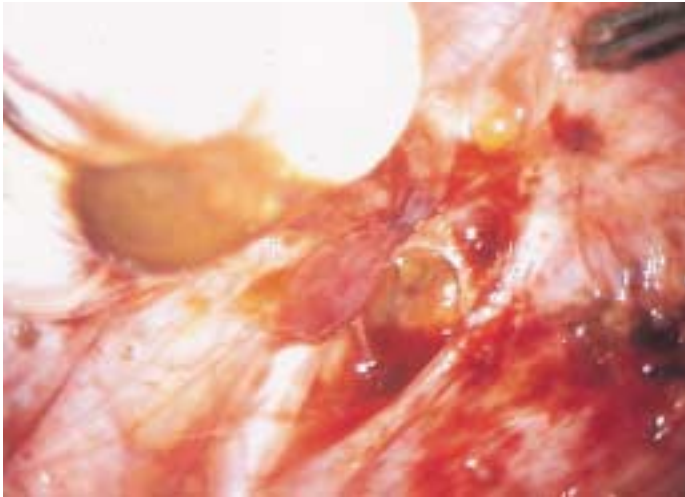
Endometrios förekommer oftast som relativt ytliga förändringar, men i fossa Douglasi, i sakro-uterinligamenten och i septum rektovaginale antar förändringarna oftast en större volym, av vilken fibros och hyperplastisk muskulatur utgör den största delen. En del forskare menar att denna form av endometrios har en annan patogenes än den ytliga, och den betecknas ibland adenomyos. Ovarialendometrios betraktas av många som en annan form av endometrios, betingad av en invagination av ovarialkortex och metaplasia (4). Endometrioshärdar av varierande ålder kan också ses hos asymtomatiska och obehandlade kvinnor, vilket kan indikera en spontan läkning.

Sjukdomen är dock vanligtvis progressiv, men i mycket varierande tempo hos olika kvinnor. Vi fann att endometriosutbredningen progredierade hos 17 procent av en grupp kvinnor som placebobehandlades i sex månader (5).

Smärta ett symptom

Sjukdomen uppfyller oftast kriterierna för kronisk smärta, nämligen att smärtan ska ha pågått under minst sex månader, att den svarar dåligt på de flesta behandlingar, att smärtmönstret inte står i proportion till patologiska fynd och påverkar livskvaliteten (6). Smärtan är inte direkt relaterad till utbredningen av endometrioshärdarna utan snarare till lokaliseringen och till den inflammatoriska processen, men Stovall och medarbetare (7) fann dock att stadiet vid diagnostillfället var signifikant korrelerat till symtom vid uppföljningen som skedde efter 16 ± 3 år, dvs att avancerad bild vid diagnostillfället innebar signifikant svårare besvär vid uppföljningen.

Eftersom flertalet kvinnor har endometrioshärdar av varierande ålder är smärtmönstret högst individuellt och komplext och kan också variera hos en och samma kvinna under olika perioder. Smärtan har tre karakteristiska former: dysmenorré, djup dyspareuni eller en mer ospecifik, acyklisk smärta



Figur 1 Akut inflammatorisk reaktion i peritoneum på grund av endometriosis



Figur 2 Endometrioshärd som delvis genomgått fibrös omvandling. (Illustration ur RW Shaw. Atlas of Endometriosis, 1993.)

i lilla bäckenet samt i nedre delen av buken eller lumbalregionen.

Laparoskopi säkraste diagnostiska metoden

För analys av en kvinnas bäckensmärta är en noggrann anamnes ytterst betydelsefull. Stor tyngd bör läggas vid smärtans karaktär, lokalisering och relation till menstruationscykeln. Den gynekologiska undersökningen måste gå lugnt till väga så att patienten kan slappna av maximalt.

Det är av yttersta vikt att palpera fossa Douglasi och sakro-uterinligamenten, vilket sker genom vaginal-rektal palpation. Förutom att man då når högre upp i bäckenet än med enbart vaginal palpation, så kommer man med fingret i rektum maximalt nära de olika strukturerna i fossa Douglasi, såsom peritoneum, sakro-uterinligamenten och bäckenväggarna.

För säker diagnos är man fortfarande i hög grad beroende av laparoskopi. Den mest sensitiva, icke-invasiva avbildningstekniken är MR-teknik, som framför allt registrerar blodpigment. Metodens användbarhet begränsas dock av kostnadsskäl till de svårare fallen (fig 4).

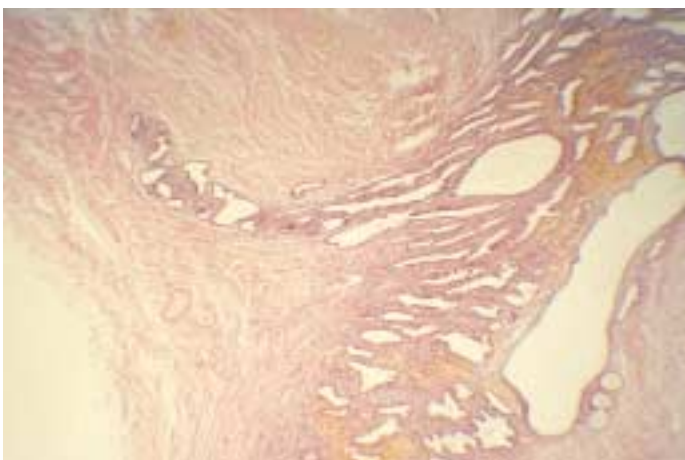
För att öka möjligheten att upptäcka små lesioner bör man göra en tunnskiktundersökning (ca 2 mm) av ett begränsat område med blockering av fettsignalerna. Detta önskemål måste specificeras på remissen. Lesionernas lokalisering och form har också betydelse: protruerande och cystiska förändringar syns bättre än platta härdar. Fibrosomvandlade härdar, som man t ex ofta har i sakro-uterinligamenten och kolon kan man oftast inte alls se (8). Inbuktningar i tarm- eller blåslumen kan ibland noteras. För cystediagnostik används i första hand vaginalt ultraljud.

Infertilitet ett vanligt problem

Även om sambandet mellan lindrig till måttlig endometriosis (utan adherenser) och infertilitet inte är säkert påvisbart, uppskattas 40–50 procent av dessa kvinnor vara subfertila (9). Orsaken till subfertiliteten är oklar, men den onormala miljön kring ovarierna i lilla bäckenet med förhöjda mängder inflammatoriska celler, cytokiner, tillväxtfaktorer, prostaglandiner m m, har sannolikt på olika sätt en toxisk effekt såväl på ovarialfunktion som på gameterna och embryot (1).

Även follikelvätskan innehåller förhöjda mängder av vissa cytokiner (10), och in vitro studier har visat att den basala cytokinproduktionen i granulosa celler från kvinnor med endometriosis är förhöjd (11). De har också en mindre mängd receptorer för hCG (12), och deras känslighet för hCG är störd (11).

Infertilitetsproblemet tycks inte ha någon relation till smärtproblematiken och hormo-



Figur 3 Endometriosisvävnad kan växa in i omgivningen (x 200).

Figur 4 Endometriosis kan eventuellt lokaliseras med MR om härden innehåller gammalt blodpigment och är tillräckligt stor. (Illustration ur Jafri et al. Lower Genitourinary Radiology. New York: Springer Verlag, 1998)



nell behandling, som oftast har god effekt på smärtorna, förbättrar inte fertiliteten. Patienter som har svår smärta samt infertilitet kan dock ha nytta av en kort tids behandling, t ex tre månader, för smärtreduktion före planerad graviditet.

Huruvida en längre tids nedreglering med GnRH-agonist förbättrar graviditetsutfallet är osäkert, men Marcus och Edwards (13) fann att graviditetsfrekvensen efter IVF ökade signifikant om patienten först behandlades med GnRH-agonist under minst fyra månader.

Flera studier har visat att kirurgisk behandling kan förbättra fertiliteten under den närmaste tiden efter operationen. I en kanadensisk randomiserad studie blev 31 procent av kvinnor med lätt till måttlig endometriosis gravida inom nio månader efter operation jämfört med 18 procent i kontrollgruppen som bara genomgick diagnostisk laparoskopi (14).

I en annan studie uppnådde 70 procent graviditet inom tre år (15). Preliminära studier indikerar att avlägsnande av endometrioshärdarna kan normalisera bl a integrin-expressionen i endometrium, dvs en effekt på den molekylärbiologiska miljön kan erållas (16).

En stor svaghet med de flesta studier av kirurgisk behandling är att de saknar obehandlade åldersmatchade kontroller (17). Det är också svårt att standardisera den kirurgiska behandlingen, varför de hittills publicerade materialen är mycket heterogena, och sambandet får ännu betraktas som osäkert (14).

IVF är idag den mest effektiva behandlingen vid endometriosisrelaterad infertilitet. Färsta studier har visat att fertiliteten inte förbättras, även om endometrium större än 3 cm i diameter avlägsnas innan IVF påbörjas, vilket tidigare rekommenderats (18), men meningarna härom är delade. Flera välkontrollerade studier av resultaten vid IVF har visat att oocyter från kvinnor med endometriosis har en signifikant sämre fertiliseringsfrekvens än kvinnor med tubarskada (19, 20).

Även om man gör intracytoplasmatisk spermieinjektion (ICSI) är delningsfrekvensen signifikant lägre hos kvinnor med endometriosis än hos kvinnor som genomgår ICSI på grund av manlig faktor (Naffah och medarbetare, pers medd 1999). Den störda fertiliseringen kan bero på att oocyterna mognar i ofördelaktig miljö. De oocyter som blir befruktade tycks klara sig lika bra som oocyter från friska kvinnor och kvinnor med tubarskada, och implantationen tycks inte vara störd, eftersom graviditetsutfallet är detsamma (19, Naffah och medarbetare, pers medd 1999).

Någon ökad risk för missfall har inte kunnat påvisas (14), utan den är jämförbar med den normala spontanabortfrekvensen (ca 20 procent) och till och med något lägre än den vid gonadotropinstimulering (ca 30 procent) (21).

Sammanfattning

Endometriosis är en vanlig sjukdom med stora konsekvenser för den drabbade och för samhället. Det finns ännu ingen säker metod att diagnostisera endometriosis förutom direkt visualisering med t ex laparoskopi. Eftersom IVF är den mest framgångsrika infertilitetsbehandlingen, bör remiss för detta skrivas efter ett års infertilitet, men då väntetiden är lång kan eventuellt annan behandling prövas under tiden. Medicinsk behandling ökar inte chanserna till graviditet. Kirurgisk behandling av lätt och måttlig endometriosis kan möjligen leda till graviditet snabbare än expectans.

Litteratur

- Hill JA. Immunology and endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 291–306.
- Vercellini P, Ragni G, Trespidi L, Oldani S, Crosignani PG. Does contraception modify the risk of endometriosis? *Hum Reprod* 1993; 8: 547–51.
- Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. *Hum Reprod* 1996; 11: 1542–51.
- Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril* 1997; 68: 585–96.
- Bergqvist A, Bergh T, Hogström L, Mattsson S, Nordenskjöld F, Rasmussen C. Effects of triptorelin versus placebo on the symptoms of endometriosis. *Fertil Steril* 1998; 69: 702–8.
- Duleba AJ, Keltz MD, Olive DL. Evaluation and management of chronic pelvic pain. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1996; 3: 205–27.
- Stovall DW, Bowser LM, Archer DF, Guzick DS. Endometriosis-associated pelvic pain: evidence for an association between the stage of disease and a history of chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 1997; 68: 13–8.
- Takahashi K, Okada M, Okada S, Kitao M, Imaoka I, Sugimura K. Studies on the detection of small endometrial implants by magnetic resonance imaging using a fat saturation technique. *Gynecol Obstet Invest* 1996; 41: 203–6.
- Haney AF. Endometriosis-associated infertility. *Reproductive Medicine Review* 1997; 6: 145–61.
- Pellicer A, Albert C, Mercader A, Bonilla-Musoles F, Remohi J, Simón C. The follicular and endocrine environment in women with endometriosis: local and systemic cytokine production. *Fertil Steril* 1998; 70: 425–31.
- Carlberg M, Nejaty J, Fröysa B, Yongmei G, Söder O, Bergqvist A. Elevated expression of TNF α in cultured granulosa cells from women with endometriosis. *Hum Reprod* 2000; (under publ).
- Kaupilla A, Rajaniemi H, Rönneberg L. Low LH (hCG) receptor concentration in ovarian follicles in endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982; 61: 81–3.
- Marcus SF, Edwards RG. High rates of pregnancy after long-term down-regulation of women with severe endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 812–7.
- Marcoux S, Maheux R, Bérubé S, The Canadian Collaborative Group on Endometriosis. Laparoscopic surgery in infertile women with minimal or mild endometriosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 217–22.
- Adamsson GD. Laparoscopic treatment is better than medical treatment for minimal or mild endometriosis. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1996; 41: 396–9.
- Lessey BA, Castlebaum AJ, Aswin SJ et al. GnRH-agonist and laparoscopic therapy for endometriosis: effect on endometrial an β 3 integrin expression. *Fertil Steril* 1996; 0–165: 82.
- Adamson GD, Pasta DJ. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: Meta-analysis compared with survival analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1488–505.
- Isaacs JD Jr, Hines RS, Sopolak VM, Cowan BD. Ovarian endometriomas do not adversely affect pregnancy success following treatment with in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 551–3.
- Bergendal A, Naffah S, Linderth-Nagy C, Bergqvist A, Sjöblom P, Hillensjö T. Outcome of IVF in patients with endometriosis in comparison with tubal factor infertility. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 530–4.
- Tanbo T, Omland A, Dale PO, Åbyholm T. In vitro fertilization/embryo transfer in unexplained infertility and minimal peritoneal endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 539–43.
- Hull M. Complication of pregnancy after infertility treatment: awareness and prevention. *Br J Obstet Gynecol* 1995; 102: 520–4.