

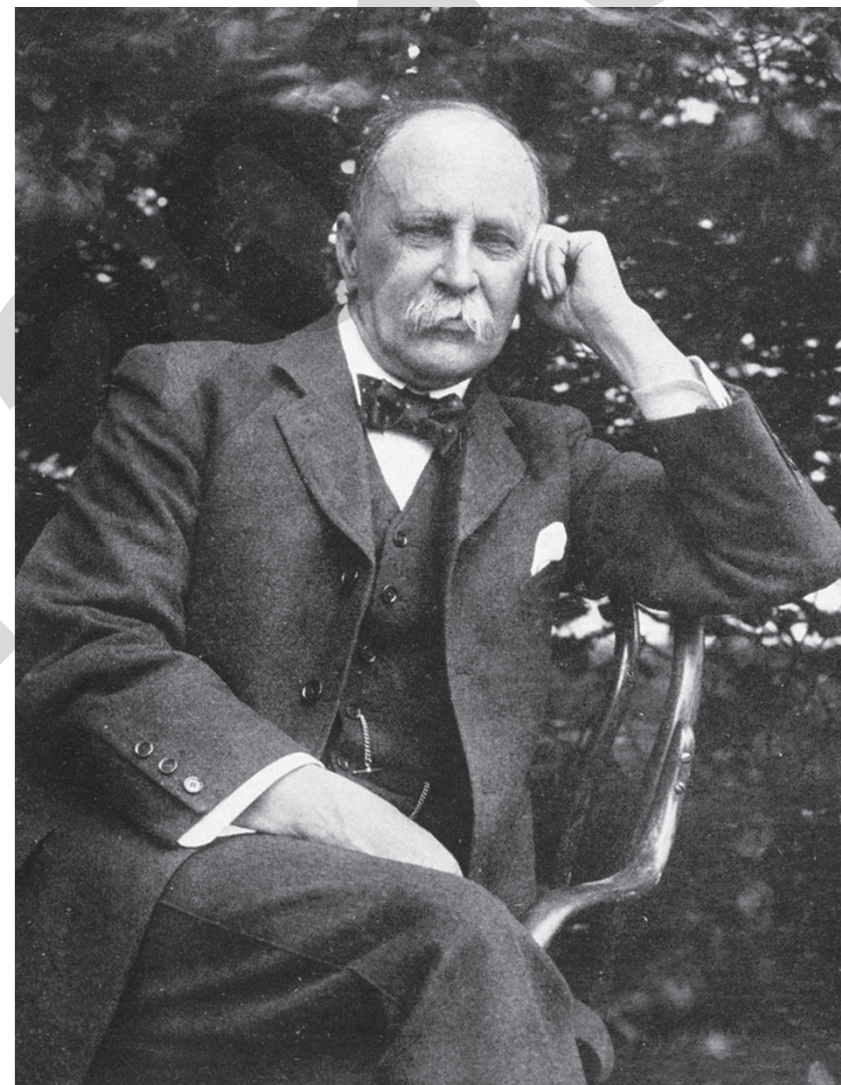
Endometriózis - endokrin aspektusok

Koppán Miklós

Sir William Osler

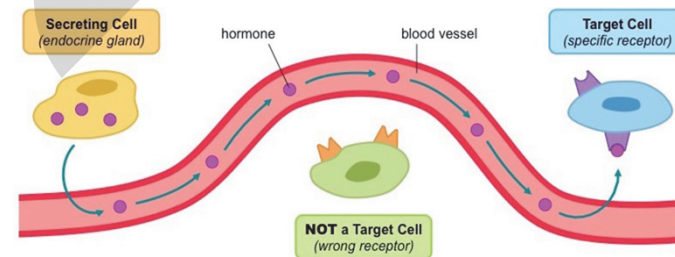
(1849 – 1919)

“Az, ki ismeri az endometriózist,
ismeri a nőgyógyászatot.”



Endokrin aspektusok?!?

Az endometriózis **ösztrogén-függő** nőgyógyászati betegség, mely fájdalommal és/vagy infertilitással gyakran társul. A nők közel 6 –10%-ban van jelen.



Burns, K.A. et al., 2012. Role of estrogen receptor signaling required for endometriosis-like lesion establishment in a mouse model. *Endocrinology*, 153(8), pp. 3960–71.

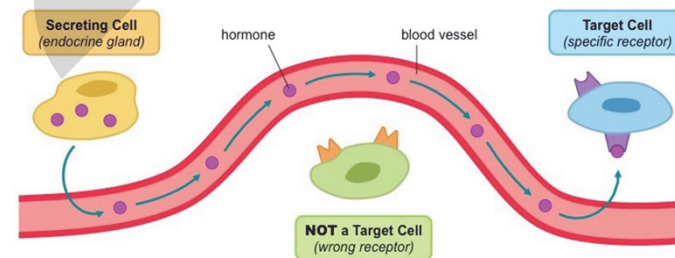
Han, S.J. et al., 2015. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell*, 163(4), pp. 960–974

Zhao, Y. et al., 2015. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis. *Science translational medicine*, 7(271), p. 271ra9.

Endokrin aspektusok?!?

Az endometriosis nagyon szorosan kapcsolódik a szteroid metabolizmushoz illetve társuló folyamatokhoz - ösztrogén és progeszteron receptorok (ESRs, PGRs) domináns reprodukzív biológiai szerepével összhangban.

Számos humán és állatkísérletes adat - endometriózis E2-dependens és ESRs alpha és beta (ESR1 és ESR2) által regulált betegség



Burns, K.A. et al., 2012. Role of estrogen receptor signaling required for endometriosis-like lesion establishment in a mouse model. *Endocrinology*, 153(8), pp. 3960–71.

Han, S.J. et al., 2015. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell*, 163(4), pp. 960–974

Zhao, Y. et al., 2015. Dual suppression of estrogenic and inflammatory activities for targeting of endometriosis. *Science translational medicine*, 7(271), p. 271ra9.

Előfordulás,
gyakoriság



ENDO-sok 40%-a meddő, meddők 40%-a ENDO-s

Fő témakörök

- Kialakulás - endokrin aspektusok
- Meddőség - endokrin aspektusok
- Kezelés - endokrin aspektusok

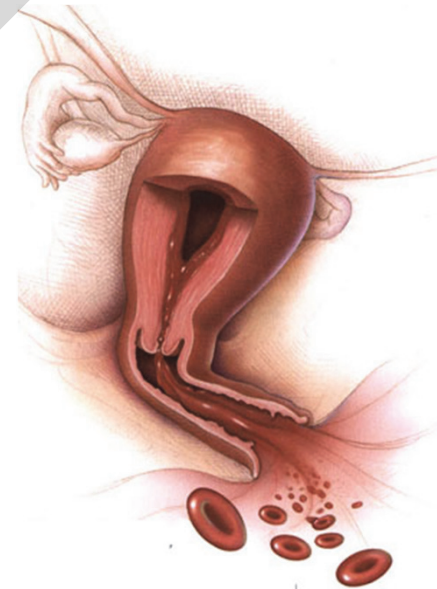


Kockázati tényezők?

Menstruációs napok abszolút száma

Rövidebb ciklus megduplázza a rizikót

- milyen korán kezdődik a menzesz
- menarche és menopausa közti évek
- gyermekek száma
- szoptatás



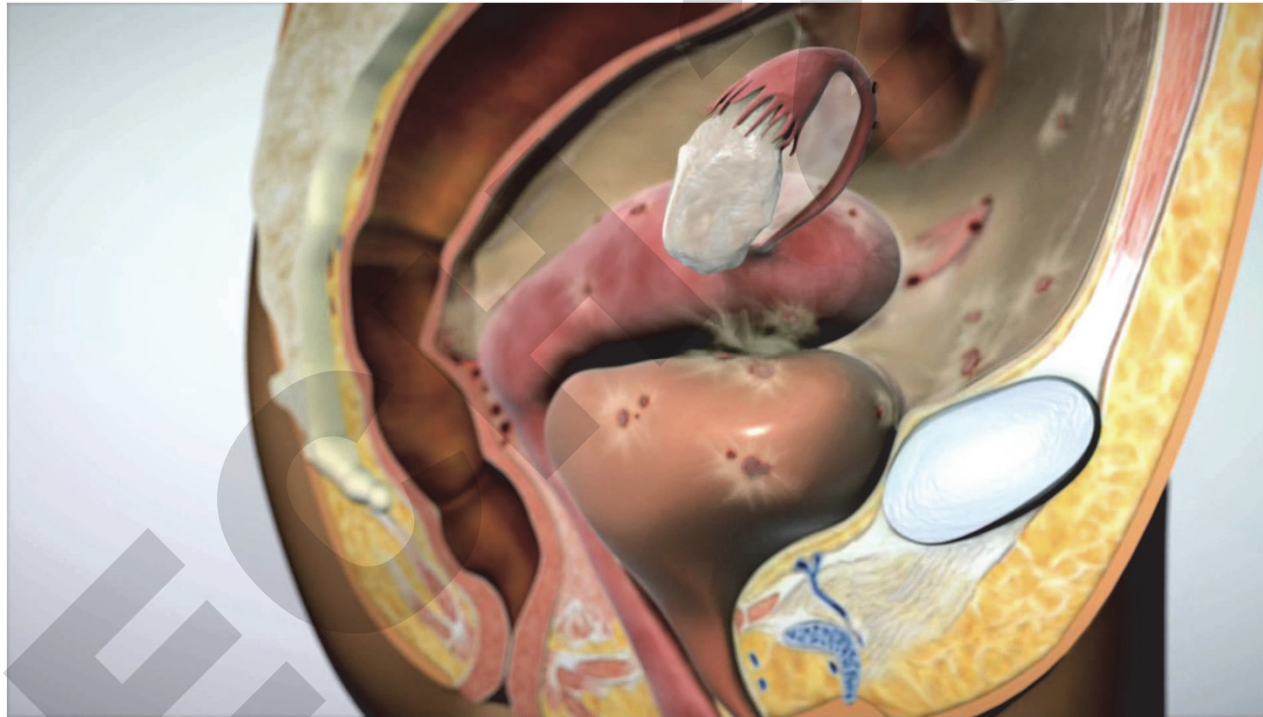
Változott valami az előző évszázadokhoz képest?



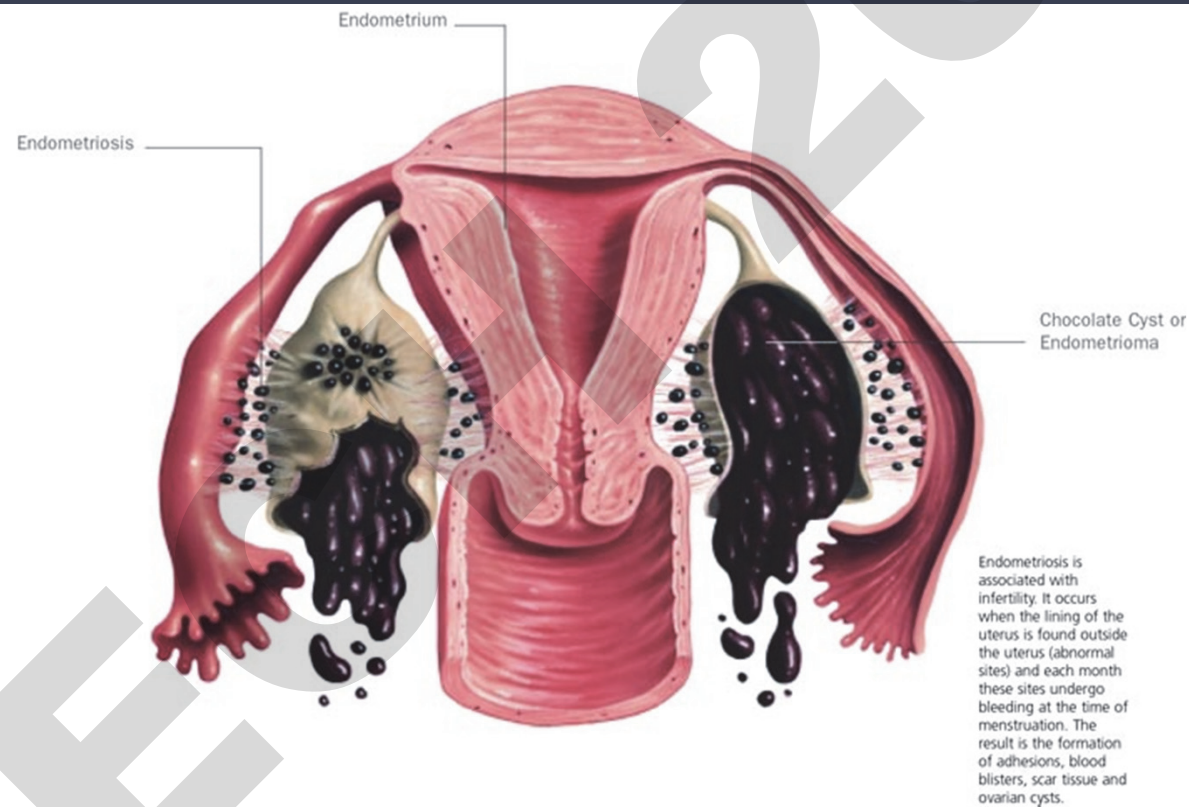
Változó	Korábban	Ma
Élekor - első menzesz	16	12
Életkor - első szülés	19	24-30
Terhességek száma	6	1-2
Szoptatás	Évek	Hónapok
Ovuláció és menstruáció	30-160	450

Thomas, BMJ 1993
 Eaton et al., Quart Rev Biol 1994
 Thomas & Ellertson, Lancet 2000

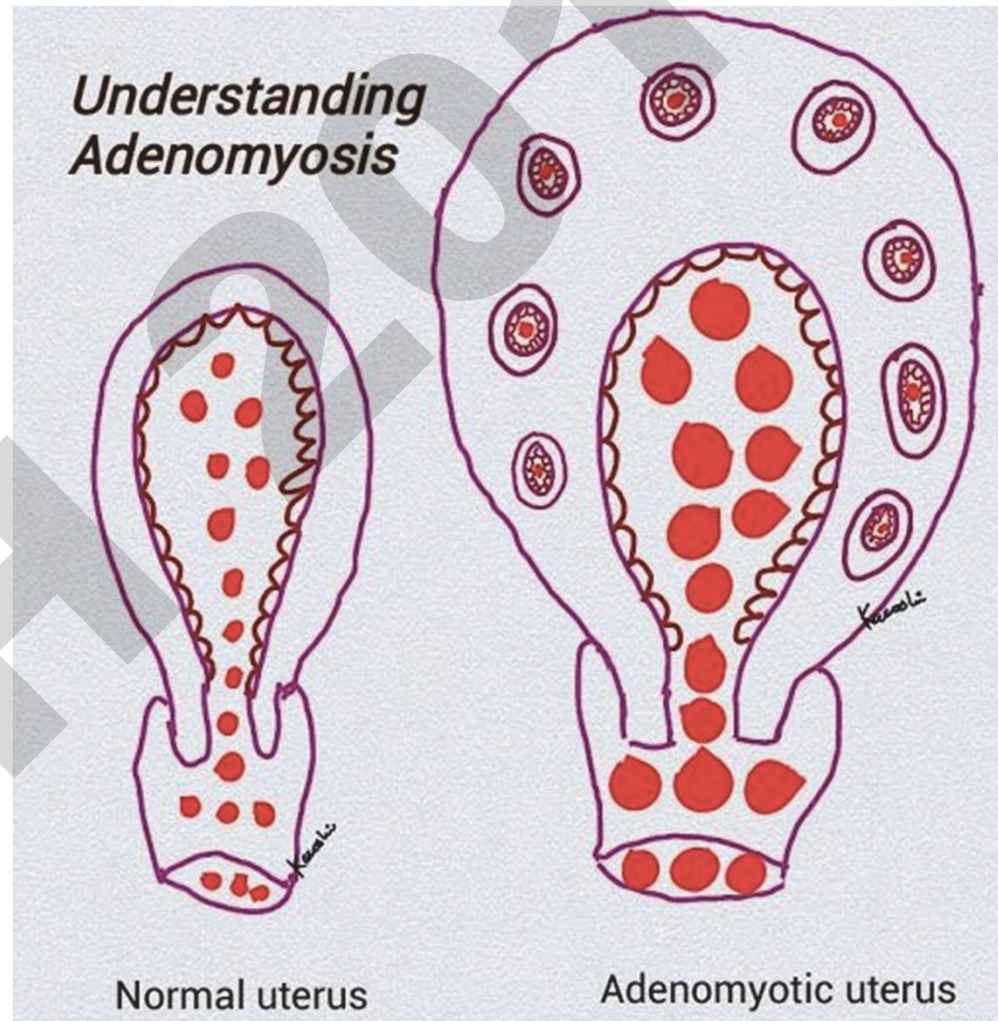
4 fő megjelenés – hashártya endometriózis



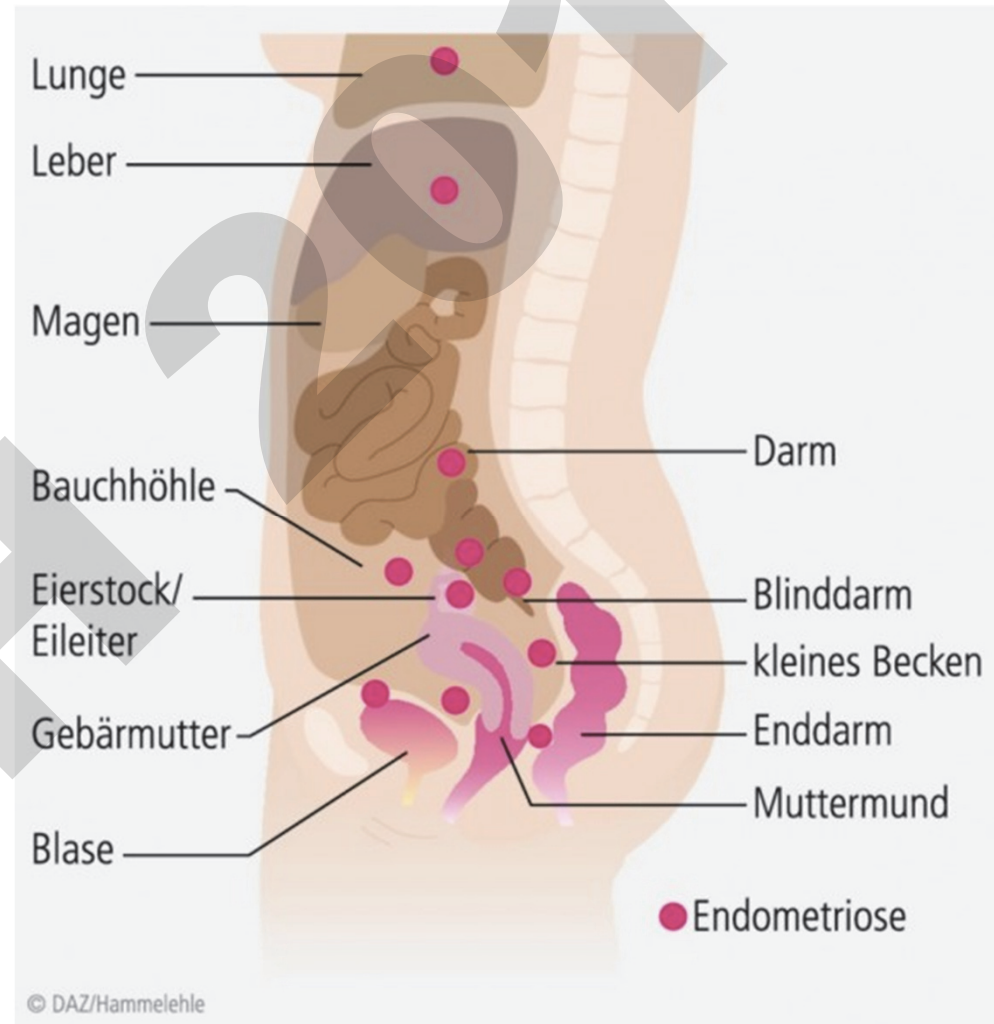
4 fő megjelenés – petefészek endometriózis



4 fő megjelenés - adenomiózis



4 fő megjelenés – mélyen infiltráló endometriózis

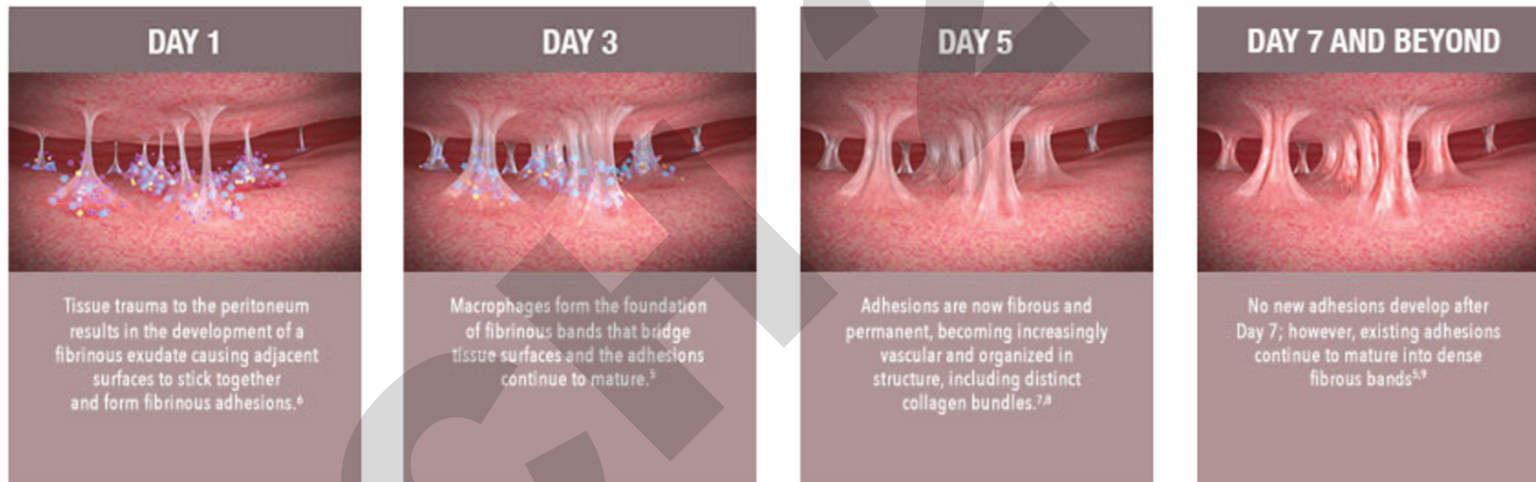


Anatómiai károsodás lépései

1. Endometrium sejtek felületes megtapadása
2. Erős gyulladáshoz vezető stimulus
3. "Védő" válasz - összenövés által az irritáló lézió körbezárása, elzárása a többi egészséges hasüregi struktúrától
4. Sarjadást okozó sejtek részvételével a károsodott rész "eltemetése"
5. Hegyek összehúzódása
6. Szomszédos felületek befűződése, kettőződése - "kicsavarodott, torzult" anatómia létrejötte

Összenövések kialakulása

The images herein depict the 7-day post-surgical healing period during which new adhesions can form.



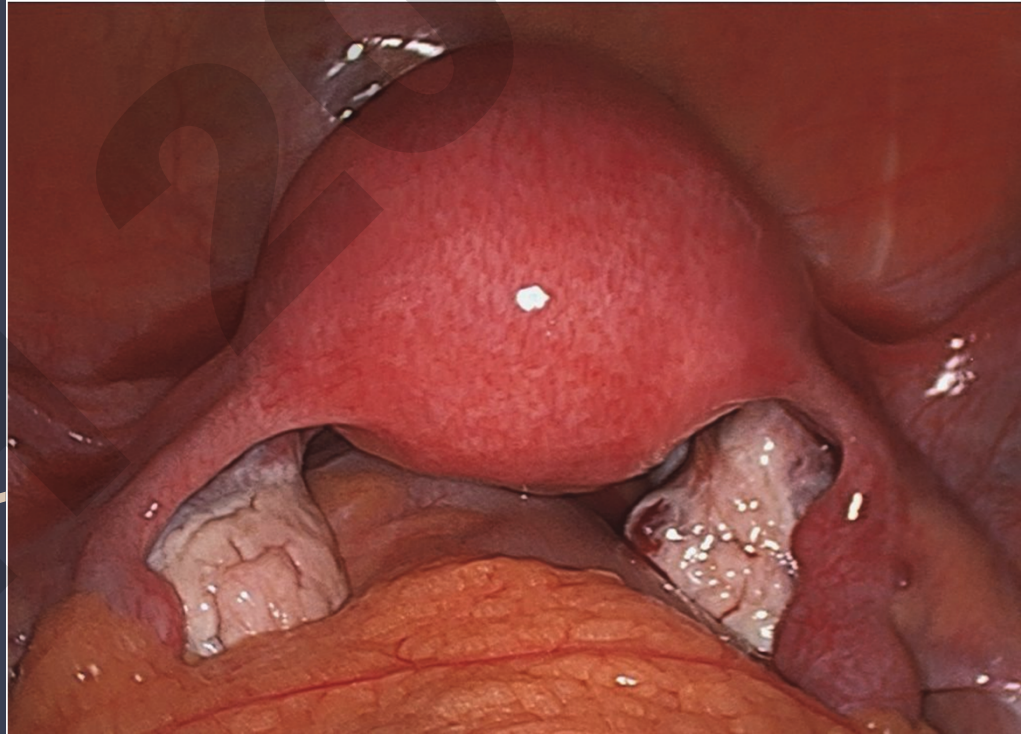
Note: Some cellular-level activity statements contained herein are supported by preclinical animal studies and may not reflect clinical outcomes in humans.



The 7-day Adhesion Formation Period

www.seprafilm.us

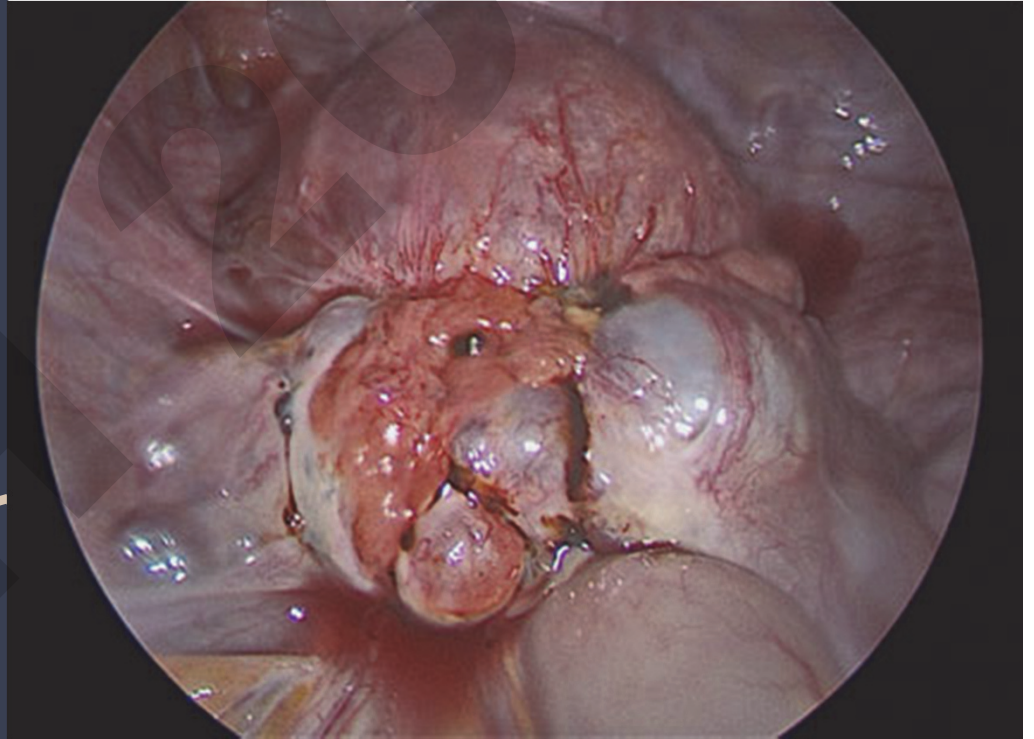
Anatómiai károsodás



Anatómiai károsodás



Anatómiai károsodás



Kialakulás - endokrin aspektusok

Kialakulás

Retrográd menstruáció

Metaplázia

Hormonok

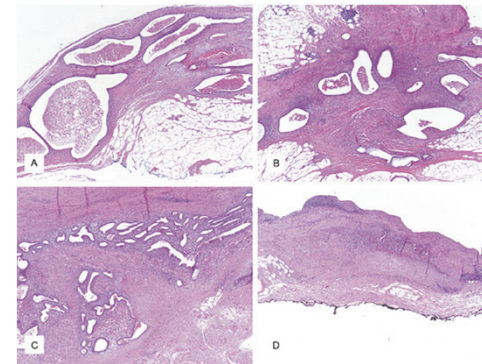
Oxidatív stressz és gyulladás

Immun diszfunkció

Apoptózis gátlás, megváltozott endometrium sejt sors

Genetika

Őssejtek

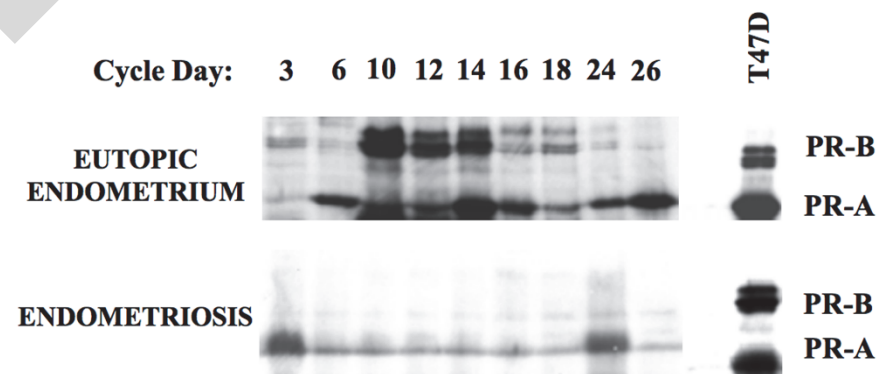


Samer Sourial, Nicola Tempest, and Dharani K. Hapangama, "Theories on the Pathogenesis of Endometriosis," *International Journal of Reproductive Medicine*, vol. 2014, Article ID 179515, 9 pages, 2014.

Károsodott szteroid hormon hatás

- Az endometriosis egy **ösztrogénfüggő** betegség
- Jellemző rá a gyulladás, fokozott ösztrogén termelés és a **progesteron rezisztencia**

Progesteron receptor PR-A és PR-B



Hormonok szerepe a kialakulásban

Szteroid hormonok centrális szerepe -
reproduktív kor!

Ösztrogén a hajtóerő az endometrium
proliferációra - ektópiás lézióknak
fokozott válaszkészsége lehet

C. Parente Barbosa, A. M. Bentes De Souza, B. Bianco, and D. M. Christofolini, "The effect of hormones on endometriosis development," *Minerva Ginecologica*, vol. 63, no. 4, pp. 375–386, 2011.

A. Augoulea, A. Alexandrou, M. Creatsa, N. Vrachnis, and I. Lambrinoudaki, "Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress," *Archives of Gynecology and Obstetrics*, pp. 1–5, 2012.

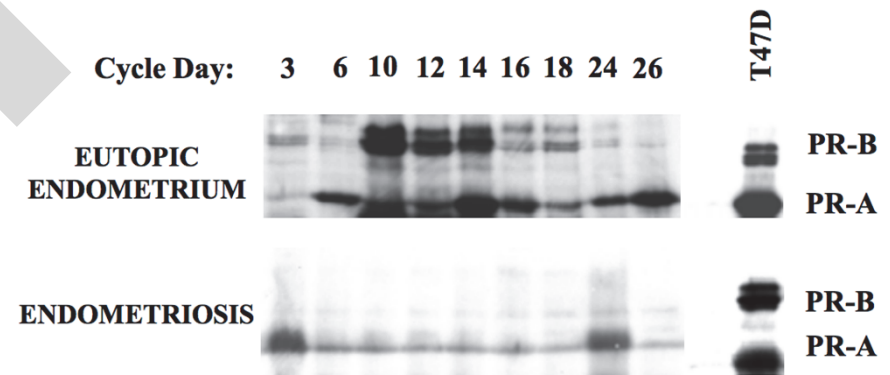
Hormonok szerepe a kialakulásban

PR-B mRNA és protein szintek szignifikánsan csökkentek endometriózis lézióban - progeszteron-regulált gének, mint pl. 17 β hydroxysteroid dehydrogenase 2 (17 β HSD2) down-reguláltak!!

17 β HSD2 hiánya - konverzió a biológiailag aktív E2-ből kevésbé potens ösztroinná elmarad!

Fokozott E2 hatás!

Progeszteron receptor PR-A és PR-B



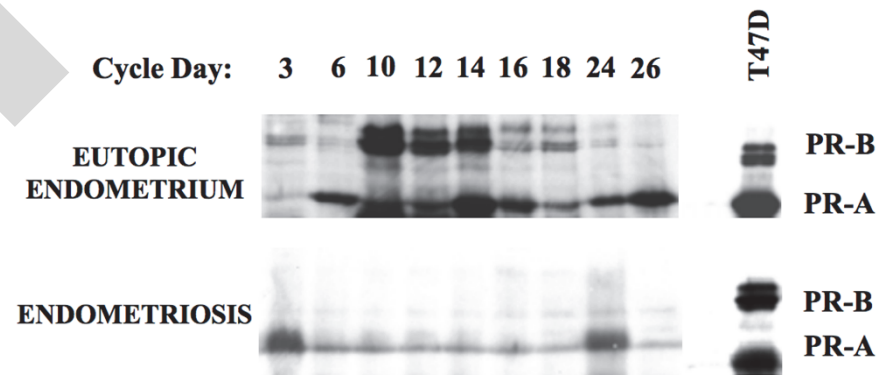
Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85:2897-902.

Hormonok szerepe a kialakulásban

Egészséges nőkben a sejt ciklus szabályozásában szerepet játszó gének down-reguláltak a korai szekréción fázisban (P4 hatás).

Endometriózisban a "P4 rezisztencia" miatt az anti-apoptotikus gének, úgymint B-cell lymphoma 2 protein (BCL2) expressziója aberránsan megnövekedett!!

Progeszteron receptor PR-A és PR-B

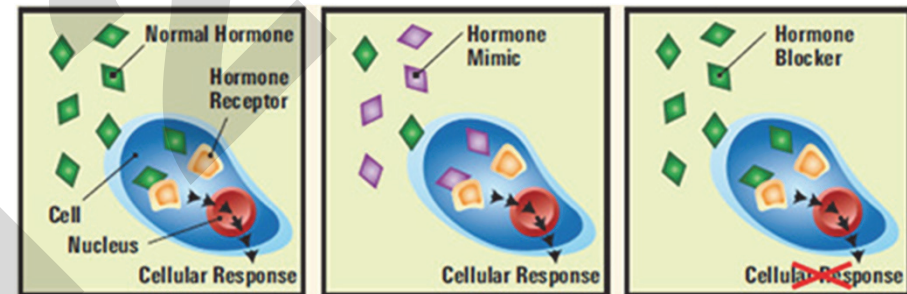


Patel BG, Rudnicki M, Yu J, Shu Y, Taylor RN. Progesterone resistance in endometriosis: origins, consequences and interventions. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96:623–632.

Kialakulás – endocrine disruptors

Számos kémiai anyag képes interferálni az endokrin homeosztázissal: **endocrine disrupting chemicals**

(EDC), ezáltal képesek károsítani a női reproduktív működéseket



EDC képes csökkenteni vagy fokozni a normál hormon szinteket (bal oldal), képes utánozni a természetes hormonok hatását (középen), vagy blokkolni azt (jobb oldal). National Institute of Environmental Health Sciences, May 21, 2018

Mantovani, A. Risk assessment of endocrine disruptors: the role of toxicological studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1076, pp. 239–52, 2006.

Hormonok szerepe a kialakulásban

Környezeti toxinok, például a **dioxin**, bizonyítottan jelentős mértékben képesek utánozni az ösztrogén hatását annak receptorain keresztül



2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin gázfelhő, Seveso, 1976. július 10.

C. Parente Barbosa, A. M. Bentes De Souza, B. Bianco, and D. M. Christofolini, "The effect of hormones on endometriosis development," *Minerva Ginecologica*, vol. 63, no. 4, pp. 375–386, 2011.

Hormonok szerepe a kialakulásban

Környezeti toxinok, például a **dioxin**, bizonyítottan jelentős mértékben képesek utánozni az ösztrogén hatását annak receptorain keresztül

Articles

Serum Dioxin Concentrations and Endometriosis: A Cohort Study in Seveso, Italy

Brenda Eskenazi,¹ Paolo Mocarelli,² Marcella Warner,¹ Steven Samuels,^{1,3} Paolo Vercellini,⁴ David Olive,⁵ Larry L. Needham,⁶ Donald G. Patterson, Jr.,⁶ Paolo Brambilla,² Nicoletta Gavoni,⁴ Stefania Casalini,² Stefania Panazza,⁴ Wayman Turner,⁶ and Pier Mario Gerthoux²

¹Center for Children's Environmental Health, School of Public Health, University of California at Berkeley, Berkeley, California, USA;

²Department of Laboratory Medicine, University of Milano-Bicocca, School of Medicine, Hospital of Desio, Desio-Milano, Italy;

³Department of Epidemiology and Preventive Medicine, University of California at Davis, Davis, California, USA; ⁴Department of Obstetrics and Gynecology, University of Milan School of Medicine, Milan, Italy; ⁵Department of Obstetrics and Gynecology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut, USA; ⁶Division of Environmental Health Laboratory Science, National Center for Environmental Health, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA

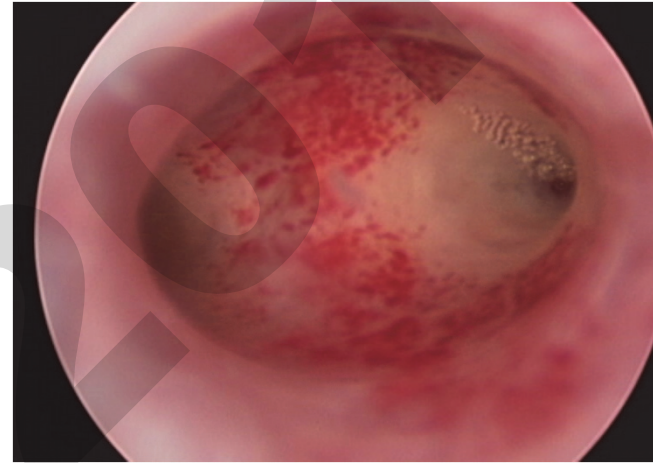
Eskenazi B et al. Serum dioxin concentrations and endometriosis: a cohort study in Seveso, Italy. *Environ Health Perspect.* 2002 Jul;110(7):629-34.

Meddőség - endokrin aspektusok

PECFH 2018

Milyen szinteken lehet az okot keresni?

endometrium



- Az endometriosis károsodott beágyazódással szövődhet
- Megváltozott gén-expresszió csökkenti a normális endometrium receptivitását
- Az ektópiás, azaz kóros helyen lévő endometrium megváltoztatja a gén expressziót

Milyen szinteken
lehet az okot
keresni?

endometrium

A receptivitásra jellemző gének
expressziója nem mutat különbséget



Reproductive BioMedicine Online

Volume 31, Issue 5, November 2015, Pages 647-654



Article

Is endometrial receptivity transcriptomics affected in women with
endometriosis? A pilot study

Juan A. Garcia-Velasco ^{a, 2, 1} ✉, Amelie Fassbender ^{b, c, 1}, Maria Ruiz-Alonso ^d, David Blesa ^d, Thomas D'Hooghe
^{a, b, 2}, Carlos Simon ^{d, e, f, g, 2}

Milyen szinteken lehet az okot keresni?

endometrium

Szekrációs fázisban **elmarad** az endometriumban az ösztrogén-vezérelte mitotikus/proliferatív hatás felfüggesztése - **progeszteron rezisztencia!**

Folyamatos proliferatív aktivitás van jelen az **eutóp** endometriumban is!



Samer Sourial, Nicola Tempest, and Dharani K. Hapangama, "Theories on the Pathogenesis of Endometriosis," *International Journal of Reproductive Medicine*, vol. 2014, Article ID 179515, 9 pages, 2014.

Harada T. et al. The Impact of Adenomyosis on Women's Fertility. *Obstet Gynecol Surv.* 2016 Sep; 71(9): 557–568.

Milyen szinteken lehet az okot keresni?

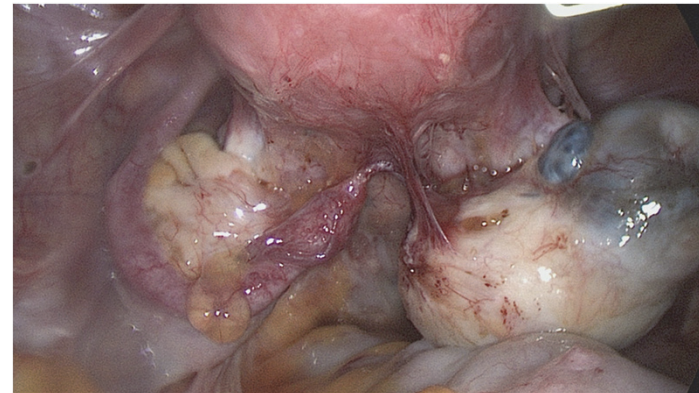
ovarium

Szteroidogenezis - két-sejt folyamat - GC- irányította parakrin faktorok növelik a P450 aromataz aktivitást - kulcsenzim az ösztrogén produkcióban

E2 kulcsfontosságú a folliculáris fejlődésben- érett metapházis II (MII) petesejt

Endometriózisban jelentősen megváltozik a GC szteroidogenezise a P450 aromataz csökkent expressziója által

Sanchez AM, Somigliana E, Vercellini P, Pagliardini L, Candiani M, Vigano P. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: from molecular alterations to clinical impact. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;155:35–46.



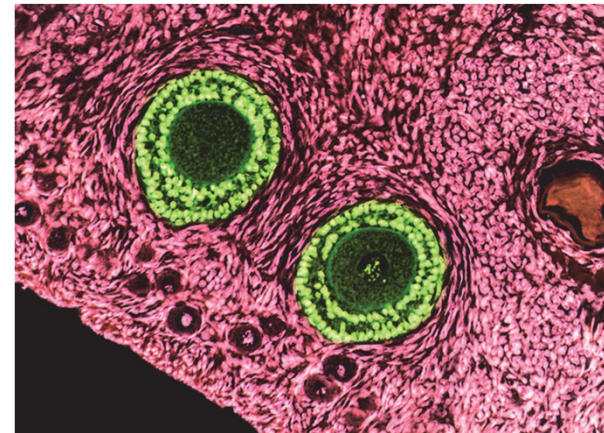
Milyen szinteken lehet az okot keresni?

ovarium

Alacsonyabb FF E2 szintek és magasabb FF P4 szinteket mértek endometriózisban - károsodott szteroidogenezis közvetlenül hathat az oocyte éérésre

Pellicer A, Valbuena D, Bauset C, Albert C, Bonilla-Musoles F, Remohí J, et al. The follicular endocrine environment in stimulated cycles of women with endometriosis: steroid levels and embryo quality. *Fertil Steril.* 1998;69:1135–41.

Wunder DM, Mueller MD, Birkhäuser MH, Bersinger NA. Steroids and protein markers in the follicular fluid as indicators of oocyte quality in patients with and without endometriosis. *J Assist Reprod Genet.* 2005;22:257–64.



Milyen szinteken lehet az okot keresni?

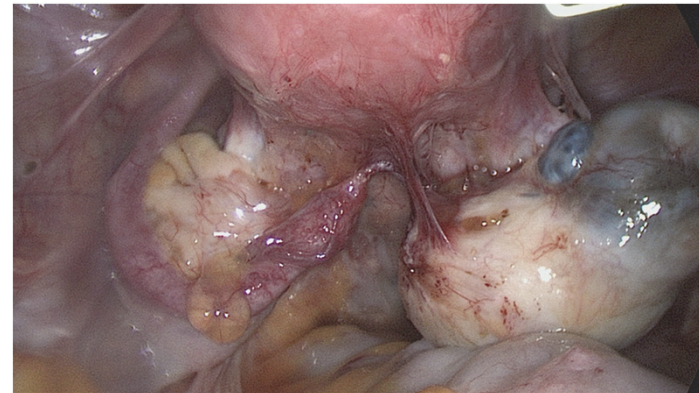
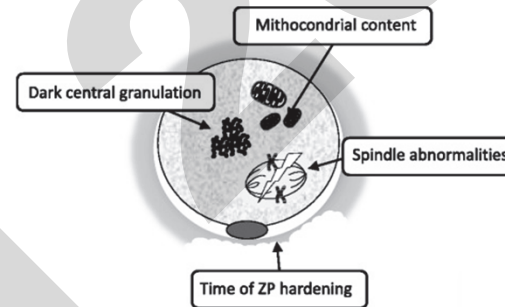
ovarium

Egyértelműen **rosszabb minőségű** petesejtek!

PMC full text: [J Ovarian Res. 2017; 10: 43.](#)
Published online 2017 Jul 12. doi: [10.1186/s13048-017-017-0001-0](#)
[Copyright license](#) [Request permission to reuse](#)



Fig. 1



Kezelés - endokrin aspektusok

PECFH 2018

Hormonális terápia

A múltban “gold standard”: **álterhesség** létrehozása **gesztagének** majd később danazol és **GnRH analógok** révén

Ma pedig **dienogest**, (2 mg naponta) vagy **GnRh analóg** kezelés “**add-back therapy**”-val



Hughes E., Brown J., Collins J. J., Farquhar C., Fedorkow D. M., Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;(3)CD000155

Strowitzki T., Marr J., Gerlinger C., Faustmann T., Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Human Reproduction. 2010;25(3):633–641.

Hormonális terápia

Aromatáz inhibitorok (Letrozole, Anastrozole, vagy Exemestane) illetve szelektív COX-2 inhibitorok (Celecoxib, Rofecoxib) találhatóak klinikai tanulmányok fókuszában

Ugyanakkor nincs bizonyíték, hogy egyik vagy másik gyógyszeres terápiának superioritása lenne!

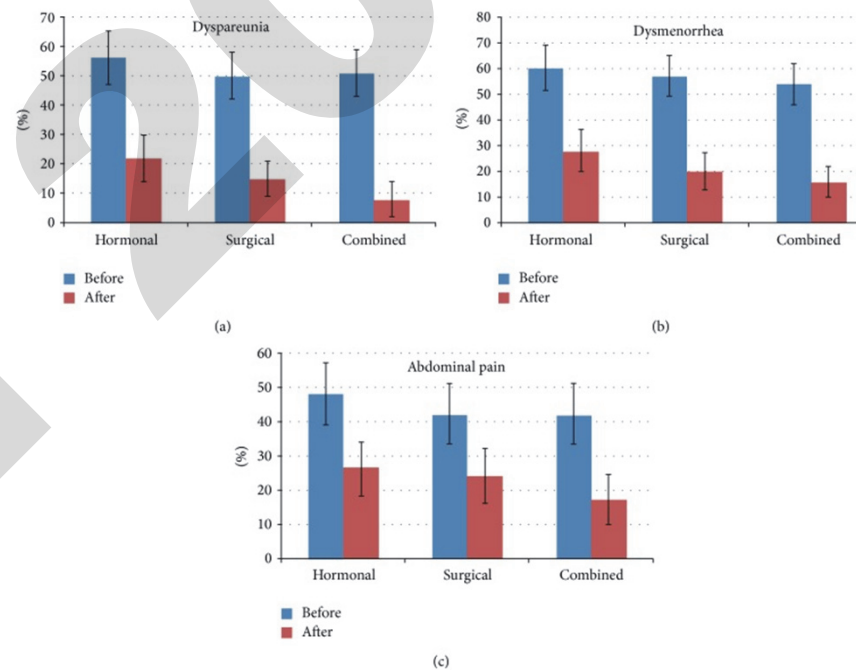


Mousa N. A., Bedaiwy M. A., Casper R. F. Aromatase inhibitors in the treatment of severe endometriosis. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(6):1421–1423.

Mettler L., Ruprai R., Alkatout I. Impact of Medical and Surgical Treatment of Endometriosis on the Cure of Endometriosis and Pain. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 264653.

Hormonális terápia

Egyes tanulmányok szerint leghatékonyabb a **kombinált terápia** (sebészi és hormonális)



Mettler L., Ruprai R., Alkatout I. Impact of Medical and Surgical Treatment of Endometriosis on the Cure of Endometriosis and Pain. Biomed Res Int. 2014; 2014: 264653.

Hormonális terápia

–

gesztagén
monoterápia E2
nélkül??

BIOLOGY OF REPRODUCTION 56, 1205–1215 (1997)

Estradiol Up-Regulates Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Gene Expression in Specific Ovine Uterine Cells¹

Nancy H. Ing^{2,3,4,5} and M. Belen Tornesi³

Departments of Animal Science³ and Veterinary Anatomy and Public Health,⁴ and Center for Animal Biotechnology,⁵ Institute of Biosciences and Technology, Texas A&M University, College Station, Texas 77843–2471



Terápia választás

Fájdalom

Fájdalom és Infertilitás

Infertilitás

- életkor: <35 év
- Nem volt korábbi műtétje
- Detektálható eltérés (fizikális, MR, UH)
- Jó ovariális rezerv
- Szervkárosodás van

- életkor: >35 év
- Korábbi műtétek!
- Nincs detektálható eltérés
- Csökkent ovariális rezerv
- Nincs szervkárosodás

Laparoscopia

IVF

Köszönöm a figyelmet!

PEECF 2018