Adenomyoosi

SIDONNAISUUDET

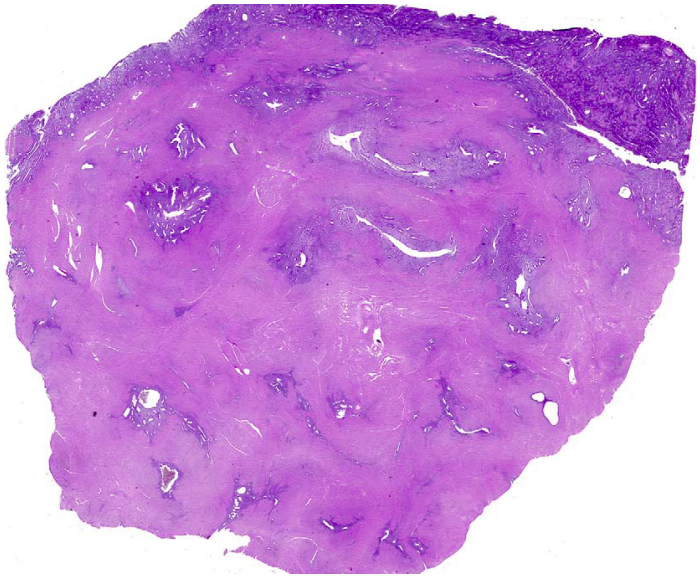
- LT, naistentautien ja synnytysten erikoislääkäri
- Päätoimi
  - Erikoislääkäri, Väestöliiton klinikat Oy, Helsinki
- Sivutoimet
  - Yksityislääkäri

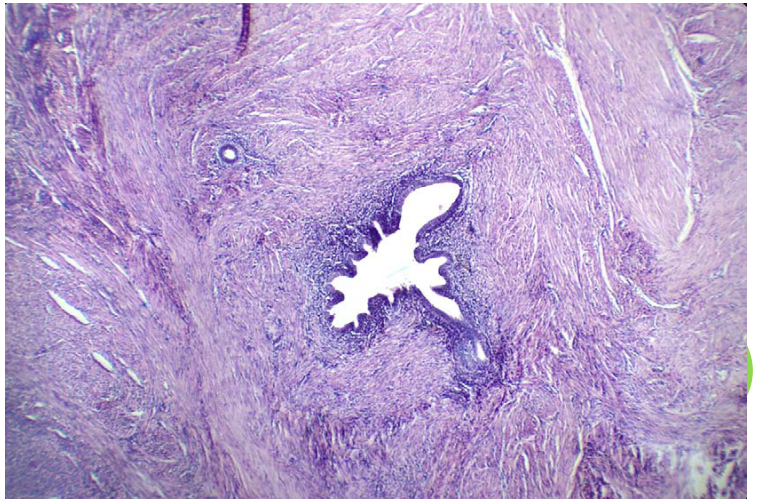
Adenomyoosi

- Yleinen gynekologinen häiriö – kohdun myometriumin lesio, jonka sisällä on endometriaalisia rauhasia ja stroomaa ympäröivän myometriumin sisällä
- Etiologia on epäselvä
- Riskitekijät
  - Ikä 40-50 v (?)
  - Aikainen menarche
  - Lyhyet kuukautiskierrot
  - Ensimmäinen synnytys nuorella iällä
  - Monisynnyttäneisyys
  - Kaavinnat, keskenmenot
  - Tamoksifeenin (reaktivoi adenomyoosin)
  - (sektiosynnytykset, ylipaino)

Adenomyoosi







Bergeron et. al Best Pract Clin Obst Gyn 2006

Kliininen kuva

- Oireet alkavat yleensä 40-50 vuoden iässä
- Sekundaarinen dysmenorrea (30%) ja menorragia (50%)
  - Laajapintainen endometrium tuottaa paljon prostaglandiineja, seurauksena kohdun supistuksia, iskemiaa ja kiputuntemuksia
  - Vuodon suuri määrä johtuu endometriumin suuresta massasta ja laajasta pinta-alasta. Kohdun poikkeava supistustoiminta pahentaa oireita.
- Yhdyntäkivut, painon tunne alavatsassa
- Aristava kohtu
- Kolmannes on oireettomia
- 20% on ohittanut menopaussin
- Yli 60-vuotiaita 5-10%

Patogeneesi - muutamia teorioita

- Ei täysin tunneta - Endometriaalisia ja immunologisia poikeavuuksia
- Adenomyoosi kehittyy endometriumin basaalisen kerroksen tunkeutuessa lihaskerrokseen.
  - Solujen välinen koheesio on häiriintynyt
  - Endometriumin ja myometriumin välinen kudosmembraani on vioittunut ja endometrium pääsee tunkeutumaan rakenteellisesti heikentyneeseen myometriumiin
  - Estradiolireseptori (ER) ekspressio adenomyoosisaarekkeissa on korkeampi kuin normaalilla endometriumilla

    → korkea estrogeenipitoisuus lisää apoptoosia supressoivan bcl-2 geenin ilmentymistä, (normaalissa kierrossa ekspressio on syklistä – adenomyoosissa jatkuvaa) → Hyperestrogeeninen ympäristö ja bcl-2 jatkuva ekpressio → adenomyoottisten solujen invaginaatio myometriumiin
- Metaplasiteoria
  - Syvässä endometrioosissa endometriumsoluja ajautuu ektooppisiin paikkoihin ja ne aikaansaavat ympäröivän kudoksen sileäihassolujen metaplasian. Samalla tavalla adenomyoosin sileälihassolut saattavat olla metaplastista alkuperää.
- Basaalinen kerros invaginoituu myometriumiin intramyometriaalisia lymfateitä pitkin.
- Mullerin tiehyiden jäänteet: De novo adenomyoosi aiheutuu Mullerin tiehyeiden jäänteistä kohdun lihasseinämässä, nämä solut voivat muuntautua endometriaalisiksi rauhassoluiksi ja stroomasoluiksi myometriumin sisällä.

Junctional zone (JZ) – Junktionaalinen alue

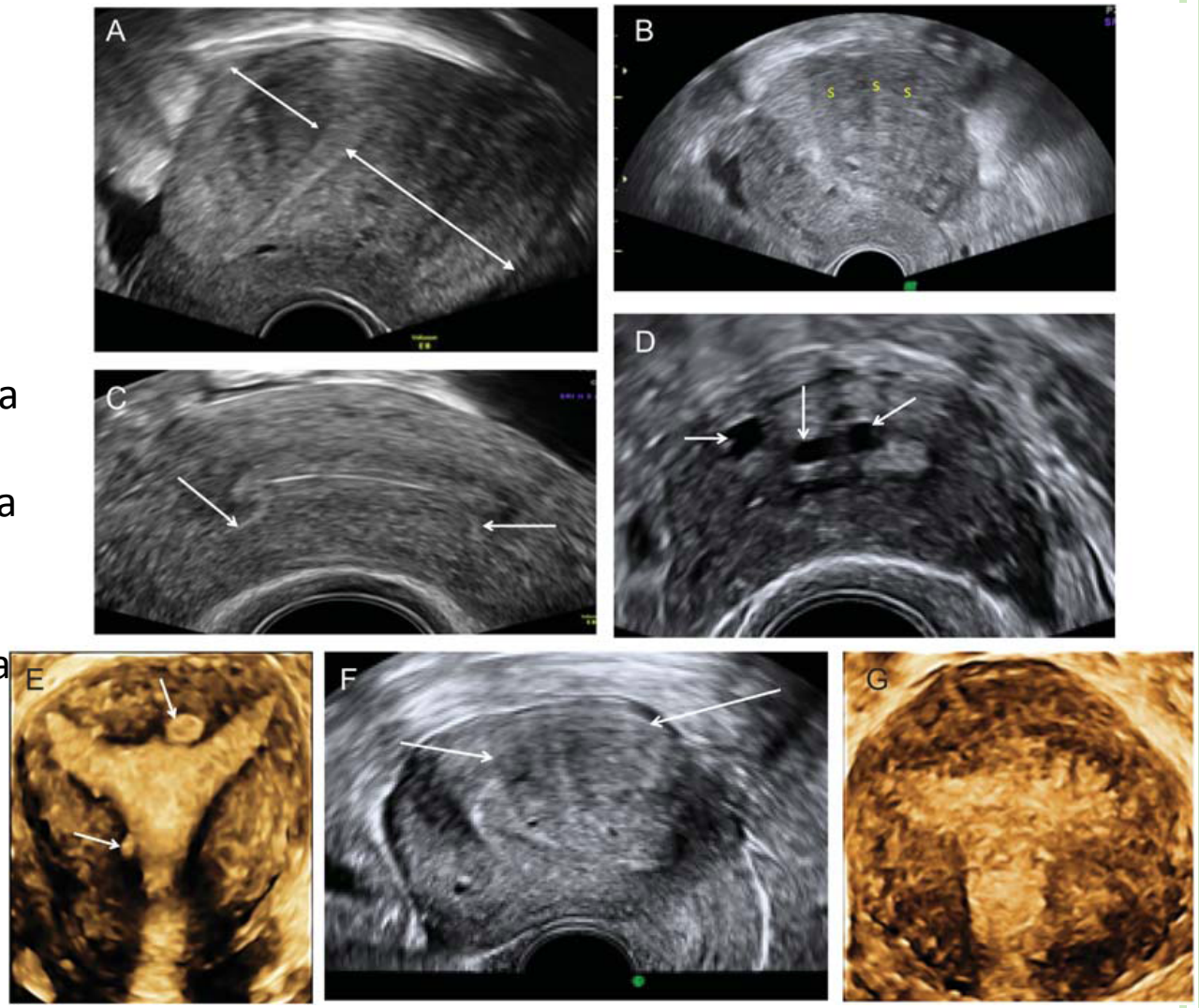
- On vastuussa kohdun peristaltiikasta
- Erillinen matalan intensiteetin myometriaalinen alue (myometrial-band)
- JZ:n paksuus vaihtelee kierron mukaan, lisääntyy aikaisesta proliferatiivisesta kohti myöhäistä sekretorista vaihetta



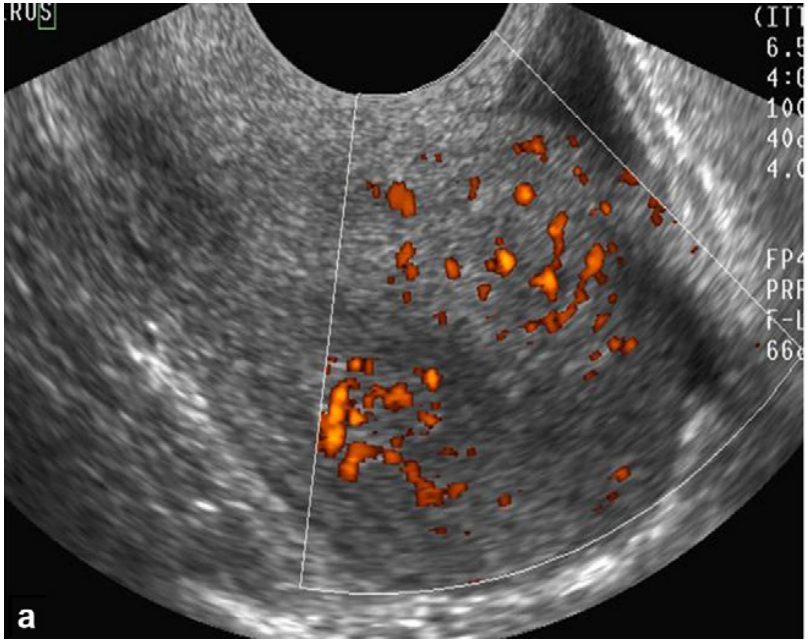
UÄ-DIAGNOSTIIKKA NAFTALIN ET AL. HUM REPROD 2012

Myometrium on epähomogeeninen:

- hyperechogeenisiä lineaarisia strioja
- pieniä hyperechogeenisiä subendometriaalisia noduleita
- Pseudonodulaarisia hypoechogeenisiä alueita
- Huonosti rajoittuva tai paksuuntunut endometriumin ja myometriumin välinen junktio



Adenomyoosi – Myoma
(Levy et al. 2013)



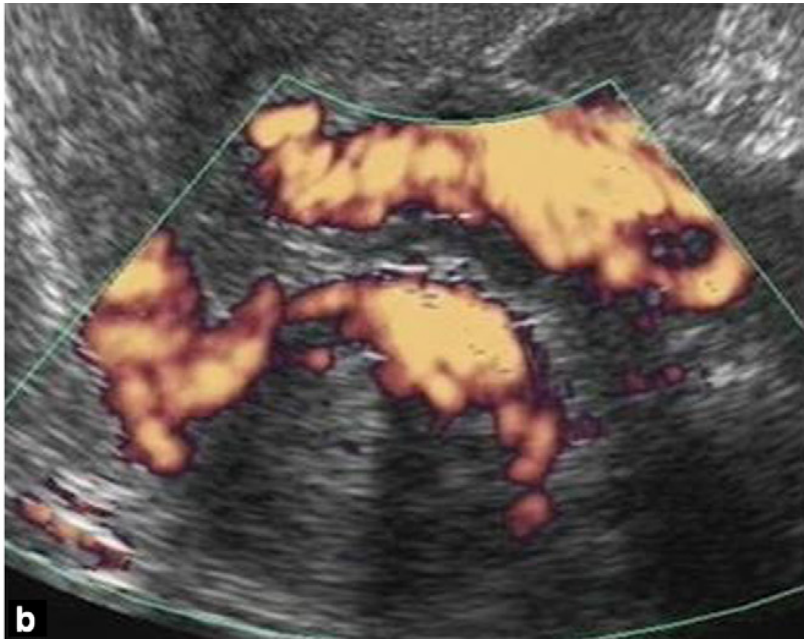
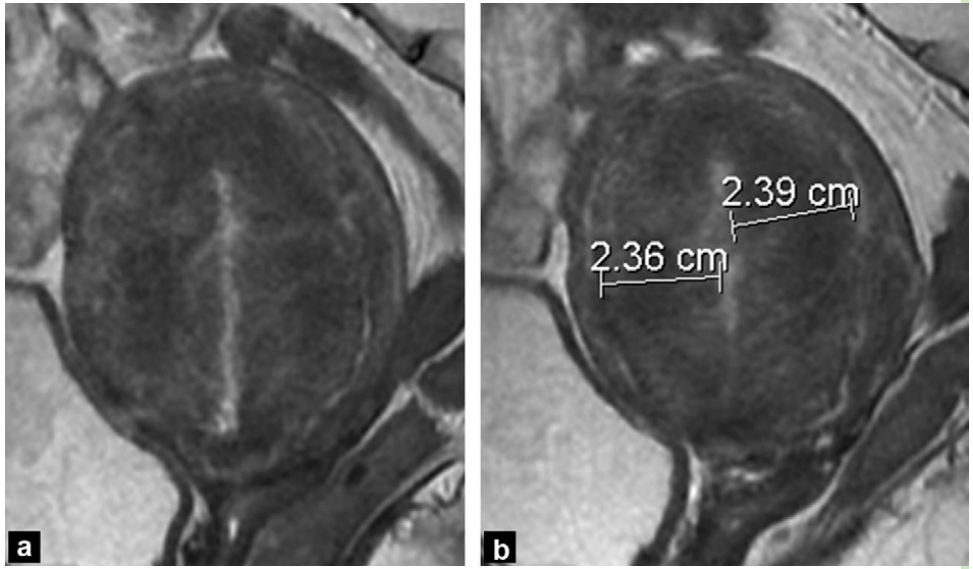


Table 1 Making the differential diagnosis between adenomyosis and leiomyoma on sonography.

Leiomyoma	± Associated with adenomyosis
Defined margins	Poorly defined margins
Round	Variable shape
Mass effect	No mass effect
Calcifications ±	No calcification
Attenuation with edge shadowing	Multiple foci of attenuation
Peripheral vascularisation	Rectilinear vascularisation pattern crossing the hypertrophied myometrium

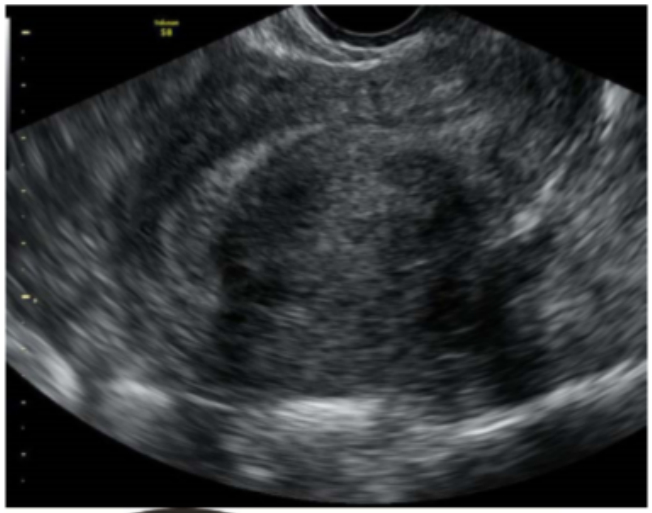
Diagnostiikka - MRI

- Pallomainen kohtu
- Myometriumin asymmetrinen paksuuntuminen (yleensä kohdun takaseinämässä)
- Junktionaalisen alueen (JZ-junctional zone - endometrium-myometrium) paksuuntuminen > 12 mm, kierron ja potilaan iän vaikutus huomioitava
- Suuri JZ paksuus verrattuna koko myometriumin paksuuteen >40-50 %
- CT ei ole sopiva tutkimus adenomyoosille, hysterografiaa ei enää käytetä, ei ole sensitiivinen eikä spesifinen



Deep diffuse adenomyosis on magnetic resonance imaging (sagittal T2-weighted sequence): thickened junctional zone, globular uterus with regular contours (Levy et al. 2012)

A simple sonographic sign associated to the presence of adenomyosis (Di Donato et al. Ultrasound Obstet Gynecol. 2014)



Question mark form of uteri

Adenomyoosi ja endometrioosi

- Endometrioosi – endomeriumin kaltaista funktionaalista kudosta on kohdun ulkopuolella, adenomyoosissa endometrium invasoituu myometriumiin
- Erilainen kliininen profiili (vai onko?)
  - Endometrioosi
    - esiintyy nuorilla synnyttämättömillä naisilla
    - voi olla geneettistä (äiti, siskot)
    - diagnoosi saadaan usein infertiliteettitutkimusten yhteydessä
  - Adenomyoosi
    - vanhemmilla synnyttäneillä
    - adenomyoosiin liittyvät usein raskaudenaikaiset toimenpiteet

Adenomyoosi ja endometrioosi

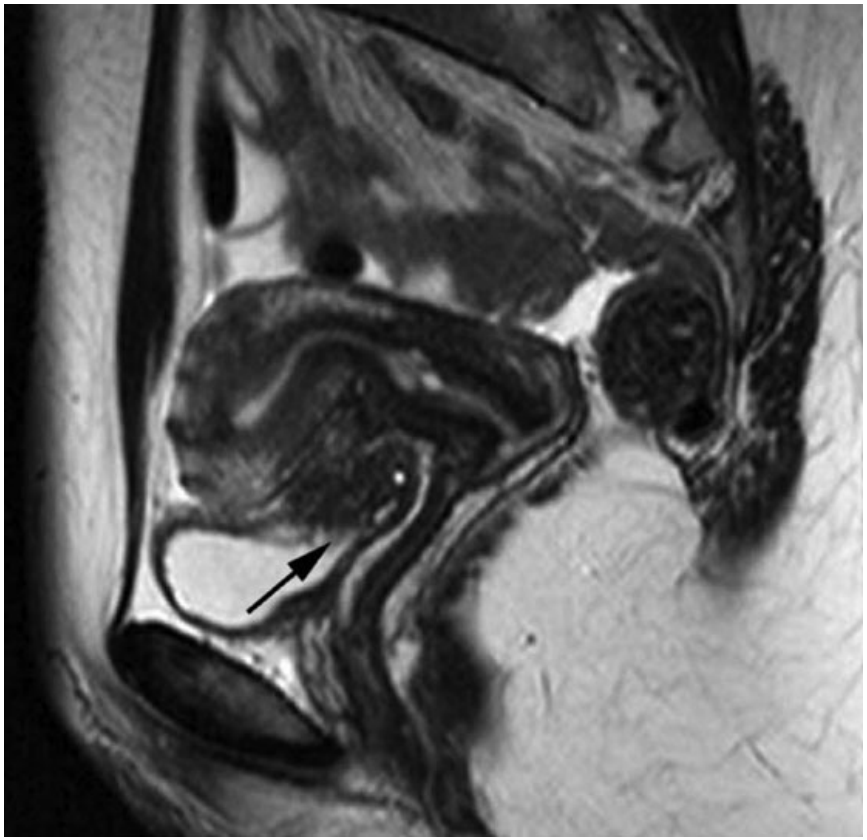
- Onko adenomyoosia kahta tyyppiä?
  - Perimenopausaalinen
  - Endometrioosiin assosioituva nuoremmilla naisilla
- Adenomyoosi assosioituu erityisesti syvään endometrioosiin (DIE- Deep infiltrating endometriosis) (Campo et al. Obst and Clin Int 2012)

Adenomyoosi ja endometrioosi

- Kunz et al. Hum Reproduction 2005
  - 161 naista joilla endometrioosi, 67 kontrollia (17-46 v, laparoksopia+MRI)
  - 90%:lla pelvistä endometrioosia sairastavista alle 36-v naisista oli todettavissa adenomyoosia
  - Ilman endometrioosia adenomyoosia esiintyi vasta 34 ikävuoden jälkeen
  - Adenomyoosia kaikilla ikäryhmillä 79%, kontrolleilla ilman endometrioosia 28%:lla
- Lazzeri et al. Reproductive Sciences 2014
  - 121 naista, joilla DIE (20-48 v, uä+laparoskopia)
  - Adenomyoosia 48,7% :lla
  - Oireita enemmän kuin pelkkää endometrioosia sairastavilla (dysmenorrea, dyspareunia).
  - Kirurgiasta ei ollut yhtä paljon apua näille naisille kuin pelkästä syvästä endometrioosista kärsiville.
- Naphattalung and Cheewadhanarak 2012
  - 40-50-vuotiaita naisia, operoitiin adenomyoosin ja/tai myominen vuoksi
  - 40,4 % adenomyoosipotilaista oli endometrioosia
  - adenomyoosi ja myoma 34,1 %, pelkästään myoma 22,7%

Adenomyoosi ja endometrioosi

- JZ on muuntunut myös endometrioosissa
- Posterioinen JZ (ei anteriorinen JZ eikä koko myometrium) on merkittävästi paksumpi endometrioosipotilailla kuin kontrolleilla (Kunz et al. Hum Reprod 2005)
- Positiivinen korrelaatio posteriorisen junktionaalisen alueen paksuuden ja taudin vaikeusasteen välillä (Kunz et al. Hum Reprod 2000, 2005)
- Poikkeava kohdun kontraktiliteetti (JZ peristaltiikka) voi osaltaan edesauttaa endometrioosia vaikuttamalla retrogradiseen menstruatioon (Leyendecker et al. 2009)



- Bladder endometriosis (arrow) confirmed by subsequent partial cystectomy and demonstrated preoperatively at T2 Weighted magnetic resonance images in a 29-year-old patient with painful micturation during menstruation. Note the heterogeneous structure of the lower portion of the myometrium, which suggests associated adenomyosis

(reprinted from Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S, Kinkel K. Diagnosis of endometriosis: pelvic endoscopy and imaging techniques (2004). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 18(2), pp. 285– 303.

Adenomyoosi ja infertiliteetti

- Noin 25 vuotta sitten kuvantamisnenetelmien (MRI:n) kehityttyä alettiin tutkia subfertiliteetin/ infertiliteetin yhteyttä adenomyoosiin
- Eläinmallissa adenomyoosi aiheuttaa paviaaneille elinikäisen infertiliteetin (Tomassetti et al. Semin Reprod 2013)
- Kohdun peristaltiikka (raskausajan ulkopuolella) alkaa pääosin JZ alueelta, ulompi myometrium on inaktiivinen
  - Menstruaatio, siittiöiden kuljetus, implantaatio
  - Follikulaarivaiheen aikana peristaltiikka on cerviksistä fundukseen ja ovulaatiota kohti peristaltiikka tihenee
  - Luteaalivaiheessa peristaltiikan määrä vähenee ja siitä tulee lyhytkestoista ja ’asymmetristä’ – tästä voi olla apua implantaatiossa
- JZ muuttuu kierron mukana, sen paksuus seuraa endometriumin paksuutta kierron aikana, maksimipaksuus pd 8-16

Uterine peristaltics

https://www.youtube.com/watch?v=y3QBljbfPl4



Adenomyoosi ja hedelmällisyyshoidot

- Adenomyoosi heikentää IVF raskaustuloksia
  - Salim et al. Reprod Biomed online 2012
    - 256 kontrollia ja 19 adenomyoosipotilasta IVF/ICSI-hoito
    - Raskausprosentti oli alhaisempi (22,2% vs 47,2%) adenomyoosipotilailla, samoin ongoing pregnancy rate (11,1% vs 45,9%)
    - Keskenmenoja oli adenomyoosiryhmässä enemmän (50% vs 2,8%)
  - Thalluri and Tremellen, Hum Reprod 2012
    - GnRH antagonisti IVF hoito 175 potilasta, joilla ei ollut adenomyoosia, 38 adenomyoosipotilasta ensimmäinen hoitosykli monitoroitiin
    - adenomyoosipotilailla raskausprosentti 23,6% ja muilla 44,6%
- Pitkä GnRH agonsti supressio parantaa raskaustuloksia
- Ei ovulaatioinduktiohoitoja adenomyoosipotilaille
- GnRH agonisti supressio myös ennen PAS parantaa raskaustuloksia (Niu et al. Gynecol Endocinol. 2013)

Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome:asystematic review and meta-analysis (Vercellini et al. Hum Reprod. 2014)

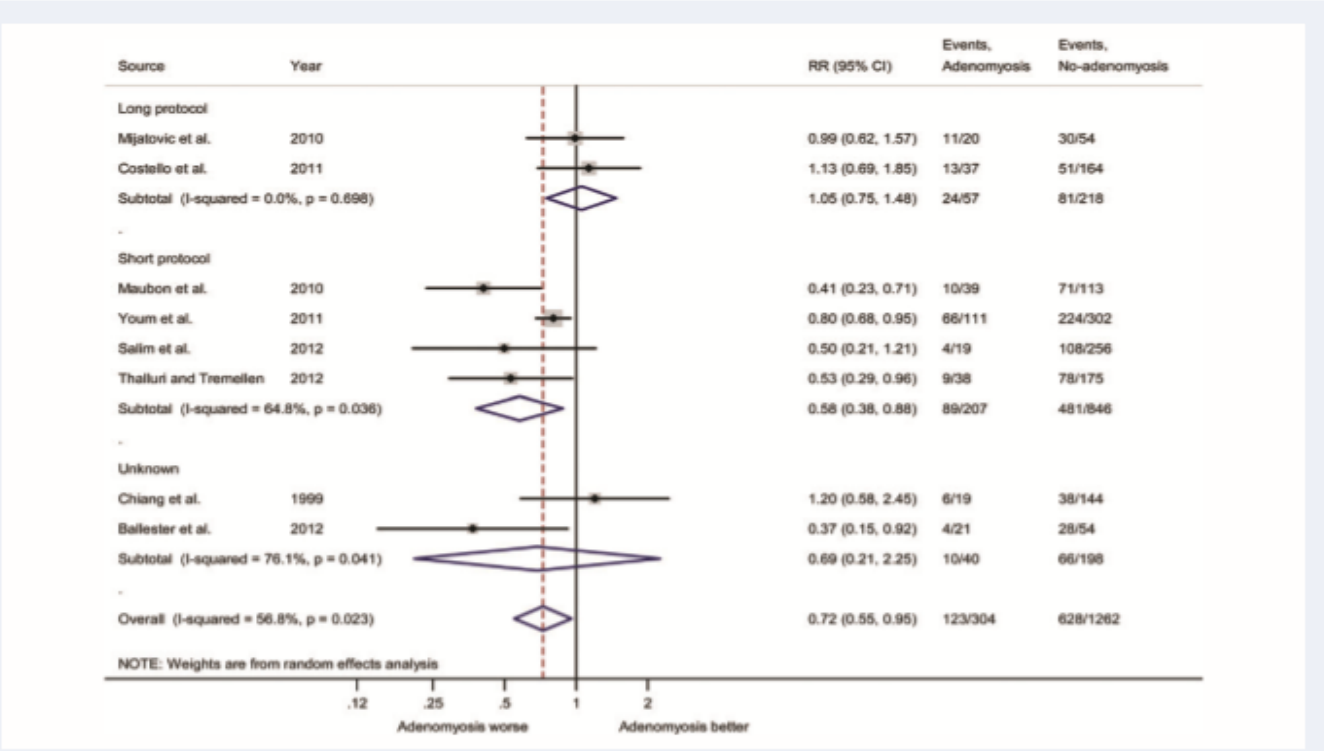


Figure 4 Forest plot showing individual and combined effect size estimates and 95% confidence intervals (CIs) in studies that evaluated the likelihood of clinical pregnancy in infertile women with or without adenomyosis undergoing IVF/ICSI after a short or long protocol down-regulation. Horizontal lines indicate 95% CIs; boxes show the study-specific weight; diamonds represent combined effect sizes; dashed line indicates the overall estimate.

Adenomyoosi – JZ -IVF

- GnRH-analogi ennen IVF hoitoa parantaa raskaustuloksia (JZ ohenee)
  - Tätä tietoa on käytetty kliinisessä työssä mittaamalla JZ ennen IVF hoitoa, jos JZ on 10 mm tai paksumpi, suppressiota jatketaan jopa 3 kk
  - JZ paksuus on käänteisesti verrannollinen implantaatiosuhteeseen

Adenomyoosi ja infertiliteetti

- Myometriumin arkkitehtuurin ja toiminnan häiriö
  - Adenomyoottisen kohdun lihassolut ovat tavanomaisesta poikkeavia siellä esiintyy solujen ja tumien hypertrofiaa ja solujen ’ultrastruktuuri ’ poikkeaa normaalista (Kunz and Leyendecker Reproductive Biomed Online 2002)
  - Kalsiumkanavatoiminnan häiriö aiheuttaa kohdun kontraktiliteetin muutoksen, kohdun peristaltiikka häiriintyy (siittiöiden kuljetus, implantaatio) (Mehasseb et al, Fertil Steril 2010)
  - Ektooppiset endometriumin solut voivat aikaansaada tulehdusreaktion, joka vaikuttaa sytokiini- ja prostaglandiinitasoihin ja sitä kautta kohdun kontraktiliteettiin (Fusi et al. Best Practice and Research: Clin Obst and yn 2006)

Adenomyoosi ja infertiliteetti

- Muuttunut endometriumin toiminta ja vastaanottavuus, esimerkkejä
  - Interleukiinitasot ovat poikkevat adenomyosissa IL-6, IL-8 ja IL-10, implantaatio häiriintyy (Wang et al. Ferti Steril, 2009)
  - Vapaita radikaaleja tuottavien entsyymien tasot eivät fluktuoi ja ovat yliekspressoituja – vapaat radikaalit voivat vahingoittaa hedelmöittyneitä munasoluja ja estää alkion kehitystä (Noda et al., Mol Reprod and Development 1991)
  - Onnistuneeseen implantaatioon tarvittavien implantaatiomarkkerien määrä on vähentynyt 'implantaatioikkunan' aikana (Yen et al. Fertil Steril 2006)
  - HoxaA10 geenin muuntunut toiminta – alkionkehityksessä ja kunnollisen endometriumin kasvussa oleellinen transkrptiofaktori.
    - Sen ekspressio on merkittävästi vähentynyt adenomyoosia sairastavien naisten kierron sekretorisessa vaiheessa terveisiin kontrolleihin verrattuna (Fisher et al., Fertil Steril 2011).
  - Endometriumin kehitys kierron aikana on poikkeava, samoin verisuonitus mm. vascular endothelial growth factor (VEGF) taso ja mikroverisuonten muodostuminen on lisääntynyt (Goteri et al., Int J Gyn Pathol, 2009)

Hoito

- Riippuu potilaan iästä ja mahdollisesta raskaustoiveesta
- Lääkehoito
  - Oraalinen progestiini premenopausaalisessa menometrorrhagiassa (endometriaalinen atrofia hormoniriippuvaisissa soluissa, ei vaikutusta adenomyoottisiin hormoniriippumattomiin soluihin) – oireet palautuvat usein 6 kk käytön jälkeen 30-50%:lle (Belaish et al. 2003)
  - Hormonikierukka (Mirena - Levonorgestreeli) on (ainoa) tehokas ja hyvin siedetty hormonaalinen hoito adenomyoosin aiheuttamaan menorragiaan.
    - Pienentää kohtua, vähentää dysmenorreaa, kolmen vuoden jälkeen vaikutus vähenee ja Mirena kannattaa ehkä vaihtaa normaalia aiemmin. (Brun and Andre J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008, He et al. 2005).
    - Mirena vähentää lymfasuonten määrää adenomyoosikohdussa → sytokiinien määrä ↓ → tulehdusreaktio ↓ (Cho et al. Am J. Clin Pathol 2015)
  - GnRH agonisti, aiheuttaa hypoestrogenismiä ja sitä kautta pienentää kohtua ja vähentää dysmenorreaa, lähinnä preoperatiiviseen käyttöön tai mahd. naisille jotka myöhemmässä vaiheessa suunnittelevat raskautta.
  - Danazol – antiestrogeeni (androgeeniset sivuoireet)

Hoito

- Kirurgia :
  - Radikaali eli kohdun poisto (adenomyoosikohduissa on hankalampi detektioda supravaginaalista septaa ja rakon ja vaginan sekä rakon ja cerviksin välistä tasoa - > rakkovauriot, Furuhashi et al. Arch Gyn Obst 1998)
  - Sytoreduktiivinen kirurgia
    - Fertiliteetiä säästävä, kohturuptuurariski
      - GnRH agonisti edeltävästi helpottaa toimenpidettä ja parantaa tuloksia (Wang et al Fertil Ster 2009)
      - Laparoskopia mahdollisesti yksittäisille, hyvin rajoittuneille, myomaa muistuttaville adenomyomille
      - Hankalammassa taudissa suositellaan avointa kirurgiaa, hyvä keskittää osaavin käsiin
    - Laparoskooppinen elektrokoagulaatio (yli 40 v, ei raskaustoivetta)
- Ultrasound-guided high intensity focused ultrasound (HIFU) (Zhang et al. Int J Gynecol 2014)
- Pinnallinen adenomyoosi (2-4 mm)
    - Endometriumin ablaatio (laser, rollerball)
    - Lämpöpallohoito
    - Kaavinta
- Embolisaatio

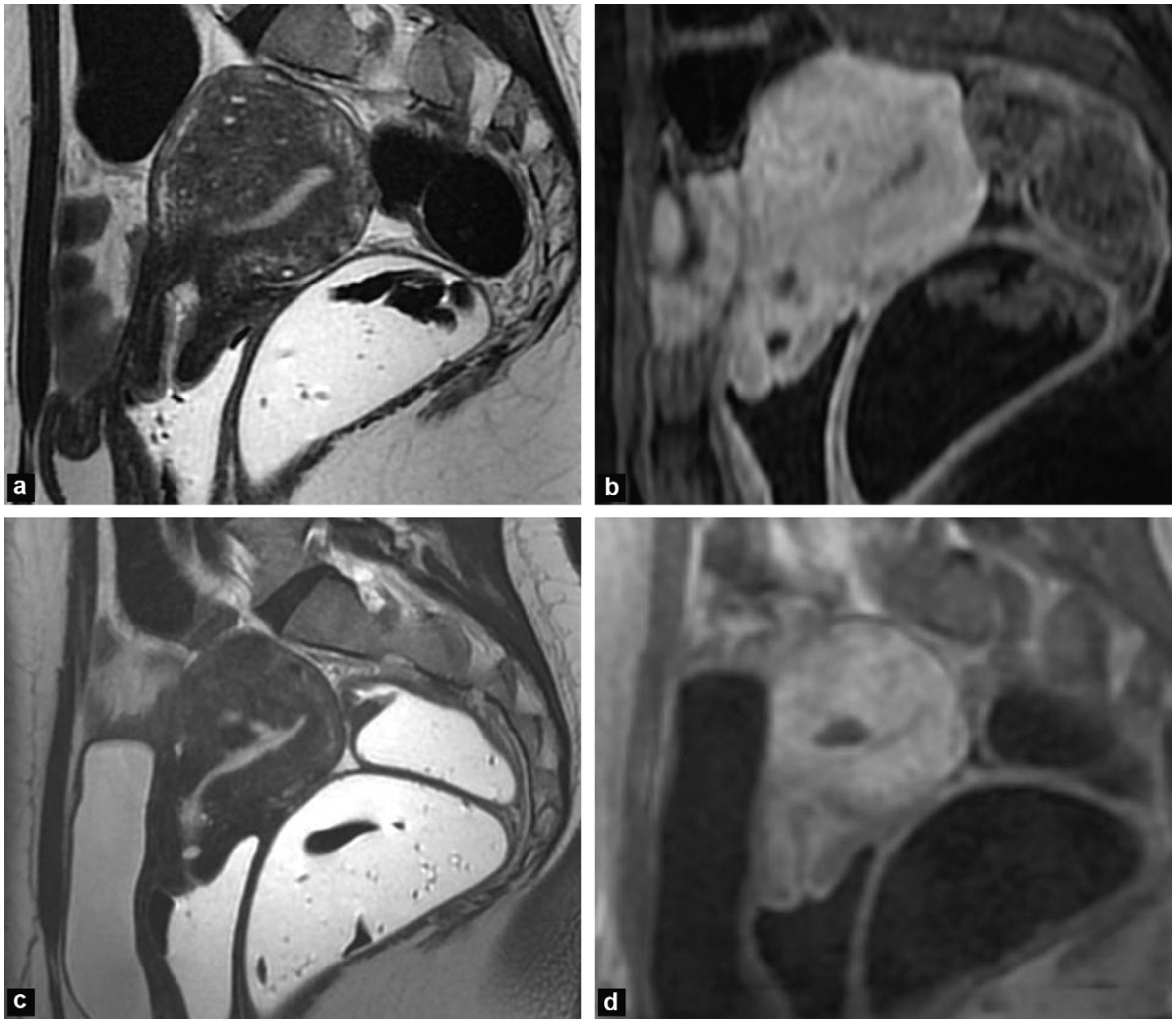
Hoito

- Embolisaatio
  - Selektiivinen a.uterinojen embolisaatio
    - PVA (polyvinyl alcohol) tai mikropartikkeleilla (500-700 um) gelatiinisienen kanssa tai ilman (Spongel, Curason)
  - Lyhytaikainen menorragian helpottuminen, n. 50%:lla pidempiaikainen, mutta n 2 v jälkeen oireet uusivat 45%:lla ja vaativat mahdollisesti kohdunpoiston (Bratby and Walker Eur J Radiol 2009)
  - Bilateraalinen a. uterinojen ligaatio oli vähemmän tehokas (Brun and Andre J Gynecol Obstet Biol Reprod 2008)

Adenomyoosikohtu ja A. uterina embolisaatio (Levy et al. 2012)

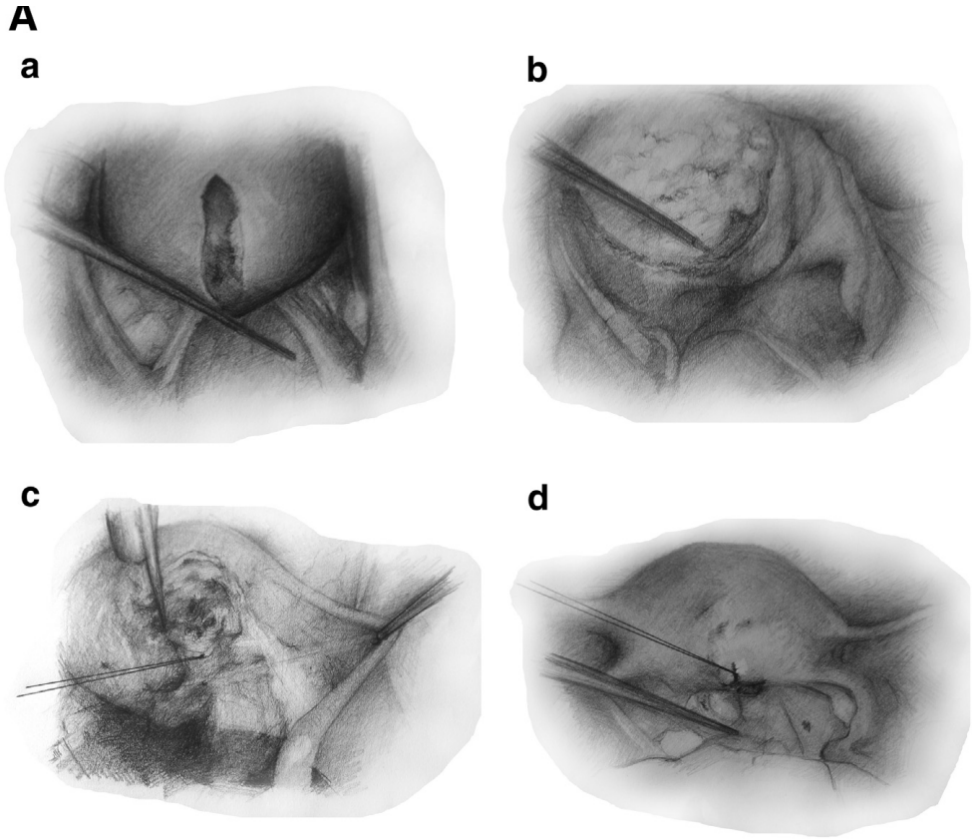
ennen

jälkeen



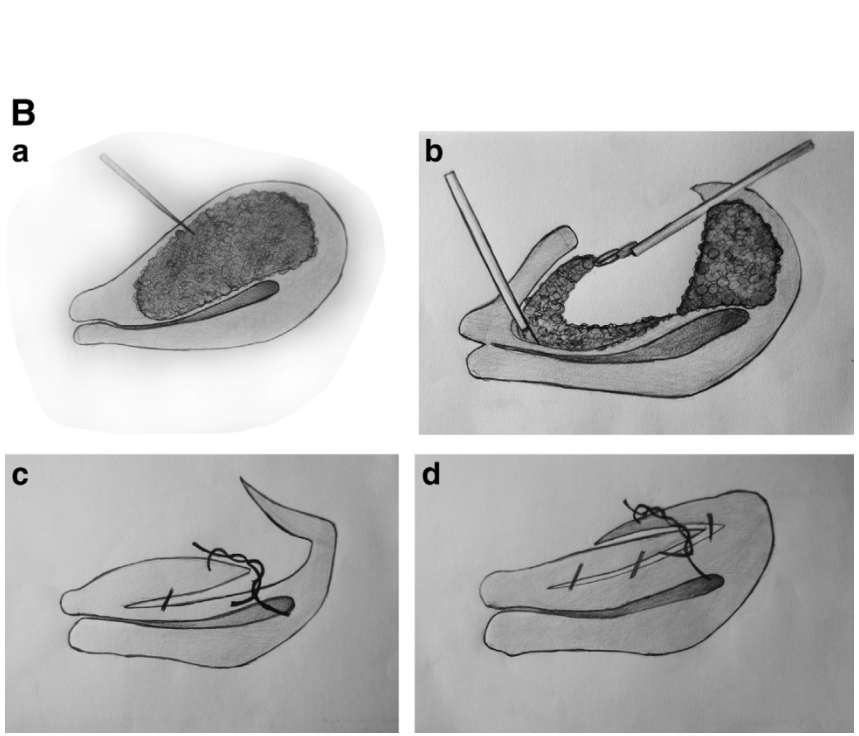
Fertiliteettiä säästävä kirurgia

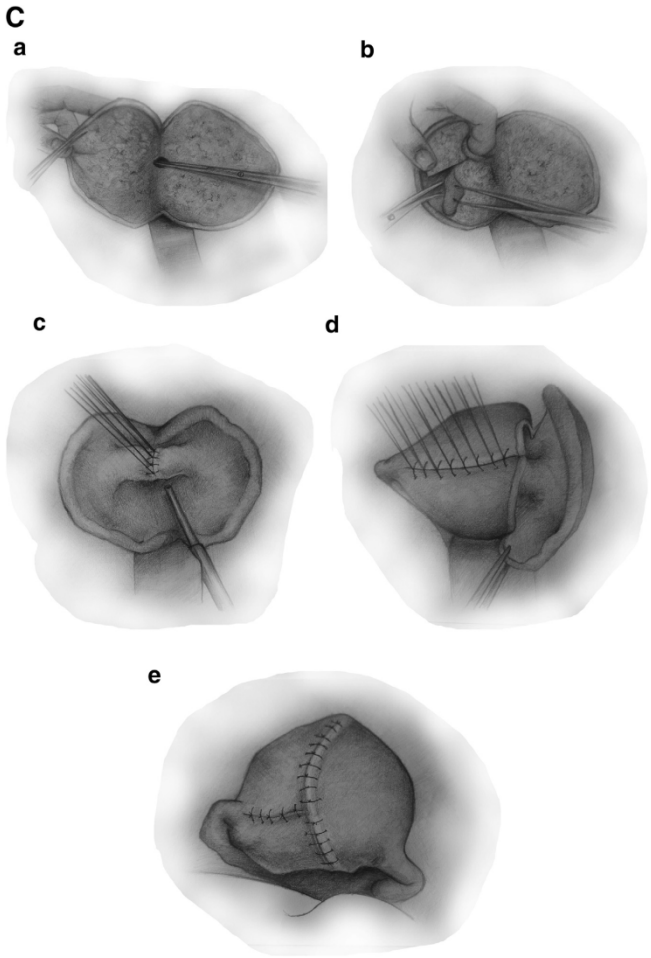
(Grigoris et al., Ferti Steril 2014)



(A) Complete adenomyomectomy classic technique: (a) Longitudinal incision along the adenomyoma. (b) Sharp and blunt dissection with scissors, graspers and/or diathermy. (c) Suturing of the endometrial cavity. (d) Suturing of the uterine wall.

Fertiliteettiä säästävä kirurgia





CASE REPORT (HUNJAN AND DAVISON BMJ CASE REP FEB 2015)

- 38-vuotias G0
- Puolisolle tehty sterilisaatio
- Potilaalla itsellään alentunut hedelmällisyys, hankalat kuukautiskivut, kookas kohtu - ’bulky uterus’
- Kohdun runko-osassa vasemmalla kaksi lesiota 8 cm ja 3 cm. (myoma, adenomyoosi)
- Suunniteltiin IVF-hoitoa, päätettiin edeltävästi poistaa myomat
- Leikkaus
  - Molemat ovariot ja tubat kiinni fossa douglasissa
  - Vasemmalla endometrioma
  - Koko kohtu kookas deformoitunut ja adenomyoottinen
  - Oikealta a. uterinasta ja vasemmalta lantion seinämästä runsas vuoto, jonka vuoksi jouduttiin subtotaaliin hysterektomiaan
- Histologiassa paljastui syvälle penetroitunut adenomyoosi
- Potilas toipui ja suunnittelee kohdunvuokrausta

Muista nämä

- Adenomyoosi on yleinen sairaus kivuliaiden kuukautisten taustalla (esiintyy nuorillakin naisilla)
- Voi liittyä (syvään) endometrioosiin
- Saattaa olla infertiliteetin taustalla
- Diagnoosin voi tehdä uä:llä
- Jos ei raskaustoivetta, Mirena on hyvä hoito
- Infertiliteettihoidoissa ja ennen toimenpidettä riittävän pitkä supressio GnRH agonistilla
- Fertiliteettiä säästävä kirurgia on mahdollista, mutta tulee keskittää osaaviin käsiin

Kiitos

