

SFOG-Råd om Endometrios

Del 3. Sjukdomsbeskrivning - Endometrios

Faktaruta

- *Endometrios innebär förekomst av livmoderslemhinneceller (endometrieceller) utanför livmoderhålan.*
- *Sjukdomen är kronisk, inflammatorisk och östrogenberoende.*
- *Flera olika teorier finns kring uppkomsten av endometrios, den vanligaste är utsädd via retrograd menstruation.*
- *Immunförsvaret spelar en central roll vid sjukdomens uppkomst och utveckling.*
- *De vanligaste symtomen är svår menstruationsvärk, tarmbesvär, miktionsbesvär och djup dyspareuni. Sjukdomen kan påverka fertiliteten och leda till infertilitet.*
- *Var 10:e kvinna i fertil ålder drabbas men symtom kan uppstå före menarche och förekomma efter menopaus.*
- *Endometriosförändringarnas utbredning vid laparoskopi korrelerar inte direkt till graden av smärta.*
- *Diagnosen endometrios har tidigare enbart ställts vid kirurgi men idag används även vaginalt ultraljud, och MR för diagnostik.*
- *Sjukdomsbilden, symtom och hur förändringarna ser ut förändras över tid och varierar därför i olika åldrar.*
- *Behandling av svår menstruationssmärta hos unga får inte fördröjas för att man först ska få en diagnos.*
- *Endometrios och dess effekter har en starkt negativ inverkan på kvinnans totala livssituation och skall alltid behandlas med målet att uppnå symtomlindring och förebygga följsjukdomar.*

Epidemiologi och patofysiologi

Endometrios innebär att det finns livmoderslemhinna (endometrium) som sitter på andra platser än i livmoderhålan. Endometrios brukar delas in i följande undergrupper:

- Ytlig peritoneal endometrios (växer i bukhinnan)
- Endometriom (endometrios i form av cystor i äggstockarna)
- Djup endometrios (tidigare kallat djupt infiltrerande endometrios (DIE))
- Adenomyos (endometrios som växer i livmoderväggen, myometriet)

Det kan även finnas endometrios utanför bukhålan. En relativt vanlig lokalisering är ärr i bukväggen efter tidigare kirurgi. Betydligt ovanligare lokaliseringer är till exempel muskulatur, lunga eller lungsäck.

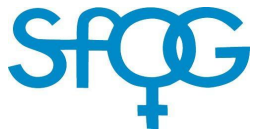
Endometrios är en kronisk, inflammatorisk och östrogenberoende sjukdom som kan orsaka bland annat smärta och infertilitet. Vid behandling av endometrios krävs det ofta högre hormonella doser än vid antikonception.

De vanligaste symtomen på endometrios är:

- Svår menstruationsvärk
- Tarmbesvär
- Miktionsbesvär
- Djup dyspareuni

Tarm och miktionsbesvär är initialt vanligast i samband med menstruation. Smärtorna kommer ofta i skov och skiljer sig från vanlig menstruationsvärk då smärtan ofta strålar ut i ryggen eller benen. Smärtan ger en vasovagal reaktion varvid personen kan bli blek, kallsvettig, illamående, trött och helst vill ligga ner pga. sänkt blodtryck. En del patienter upplever allodyni (upplevd smärta utlöst av icke smärtsamt stimuli) neuropatisk smärta på grund av skadade perifera nerver samt perifer och central sensitisering som beror på störd innervation i hela bukhinnan med ökad smärtekänslighet [1].

Endometrios är en vanlig sjukdom som drabbar ungefär var 10:e kvinna i fertil ålder [2]. För att säkerställa diagnosen har som regel krävts titthålskirurgi varför det är oklart hur många som har sjukdomen. Prevalensen är dock betydligt högre hos kvinnor som lider av primär infertilitet (30 %) [3] och hos ungdomar med svår menstruationsvärk (50%) [2].



Med svår menstruationsvärk menas att menstruationssmärtan inte lindras tillräckligt av smärtstillande läkemedel såsom paracetamol i kombination med COX-hämmare, med konsekvensen att flickan/kvinnan mer eller mindre regelbundet stannar hemma från skola/arbete och/eller avstår från fritidsaktiviteter på grund av sin menstruationssmärta.

Man har vid steriliseringsoperationer funnit att ca 5% av symptomfria kvinnor har synliga endometriosförändringar [2, 4]. Symtomen är inte enbart relaterade till endometriosisens utbredning eller lokalisation utan beror även av andra mekanismer [5]. Till exempel är det nervinfiltrationens djup och inte utbredningen av endometriosförändringarna på ytan som bäst korrelerar till grad av smärta [6].

De vanligaste symtomen som leder till diagnosen endometrios är:

- Svår dysmenorré (79%)
- Buksmärtor/smärtor i lilla bäckenet (69%)
- Dyspareuni (framför allt vid ytlig endometrios, 51 %)
- Subfertilitet (framför allt vid sammanväxningar, 53%)

Smärta från tarmen (29%) och IBS (36%) är andra vanliga symtom som ofta förekommer samtidigt. Symtom från urinvägarna normaliseras ofta av kvinnan och därför är incidensen svårvärderad. Ungefär 70 % av kvinnor med endometrios har åtminstone 2 av de 3 symtomen dysmenorré, bäckensmärta eller dyspareuni.

Ett annat kännetecken är att menstruationerna varar längre och är rikligare. Direkt efter menarche drabbas patienter med endometrios i högre grad av regelbundna smärtsamma blödningar och med tiden blir cyklerna kortare och mellanblödningar vanligare än hos andra [7].

Endometrios är vanligare vid tidig menarche [8], kortare menstruationscykler och rikligare blödningsmängd. Sjukdomen anses vara mindre vanlig eller debutera senare om man har genomgått flera graviditeter och ammat länge [2, 9], men då är åldern vid första graviditeten betydelsefull. Det finns också ett samband med miljögifter, men dessa är ännu otillräckligt kartlagda [10]. Endometrios är ärftligt [11].

Endometrios orsakas av implantation och tillväxt av endometrievävnad utanför livmodern [12]. Patofysiologin är okänd men det finns flera teorier om hur sjukdomen uppstår. Den mest erkända teorin är uppkomst via retrograd menstruation som beskrevs av Sampson redan på 1920-talet [12,13]. Det innebär att fragment av livmoderslemhinna kommer ut i bukhålan via retrograd menstruation. Dessa fragment fäster mot och infiltrerar bukhinnan och ovarierna, prolifererar och formar endometrioshärdar samtidigt som det blir ett inflammatoriskt svar vilket i sin tur leder till nybildning av blodkärl och nerver samt sammanväxningar. Den vanligaste platsen för endometrios är i lilla bäckenet vilket talar för denna teori. Minst 90 % av alla kvinnor har retrograd menstruation [14] men bara 10% utvecklar endometrios, så fler faktorer är betydelsefulla.

Immunsystemet anses ha en avgörande roll för utvecklingen av endometrios. Vid endometrios har immuncellerna i bukhålan en sämre förmåga att oskadliggöra endometriefragment vilket leder till att fragment kan slå sig ner och börja tillväxa. Denna förklaringsmodell stämmer troligtvis för den peritoneala endometrios man finner i lilla bäckenet och som är den vanligaste typen av endometrios. En vidareutveckling på denna teori är att det rör sig om endometriestamceller som sprids i bukhålan via retrograd menstruation.

Övriga teorier inkluderar rester av de embryonala Müllerska gångarna vilket kan förklara infiltrativ endometrios framför allt kring sakrouterinligamenten och bakre väggen i lilla bäckenet, samt metaplasi av coelomceller som kan förklara endometrios i till exempel lungsäcken och andra ovanliga platser där ett coelomiskt epitel kan genomgå metaplastiska förändringar och övergå i endometrios [1]. Endometrios kan också uppstå genom spridning av celler med blod eller lymfa.

Diagnosen endometrios har tidigare enbart ställts vid kirurgi. Nu kan man med hjälp av både vaginalt ultraljud och MR se både endometriom och endometrioduli vid djup endometrios. Vid vaginalt ultraljud kan även adherenser som regel ses och bedömas. Peritoneal endometrios kan man dock bara se vid kirurgi.

Det är viktigt att komma ihåg vid kirurgi att diagnosen ställs utifrån vad operatören ser vid operationen och inte vad PAD visar. Det betyder att har operatören sett endometrios så är det endometrios även om PAD inte kan bekräfta diagnosen. Detta eftersom PAD diagnosen är en kriteriediagnos som är beroende av kompetensen hos den patolog som bedömer preparatet, om decidualisering skett pga. hormonell behandling samt hur representativt preparatet är.

Före 20 års ålder är diagnostiken speciellt svår då förändringarna ofta är mycket diskreta, föränderliga och svåra att visualisera vilket alltmer uppmärksammas under senare år [15].

Naturalförlopp och olika faser av endometrios

Endometrios är en kronisk sjukdom eftersom det inte finns någon botande behandling men symtomen kan som regel lindras med hormonell behandling. Vissa beräkningar visar att ca 50 % av personer som utvecklat endometrios har skov av sjukdomen och att ca 50% av dem med tiden utvecklar kroniska smärtor, så kallad CPP (Chronic Pelvic Pain). Efter medicinsk behandling återfår 50 % symtom 12–24 månader efter behandlingens slut och efter kirurgisk intervention får 50–95% smärtlindring av operationen men redan inom 6–12 månader har 30–60% återfått smärtorna [16, 17]. Vid endometriom med adherenser i fossa ovarica ses oftare recidiv än om sådana saknas [18].

Prepubertal förekomst av endometrios:

Det finns en östrogen sensitivitet under fosterlivet, det första levnadsåret och kring menarche vilket gör att endometrios kan ge symtom före första menstruationen. Buksmäta är då det vanligaste symtomet. En försenad diagnos kan påverka både fertiliteten och patientens livskvalitet.

Endometriossymtom runt menarche:

Efter menarche är terapieresistent dysmenorré och kronisk buksmäta de vanligaste symtomen på endometrios. Mer atypiska symtom såsom diffus buksmäta, IBS (irritable bowel syndrome) och urinvägssymtom kan också tala för endometrios. Vid tidigt debuterande endometrios finns ärftlighet för endometrios hos 56%. [19]

Endometrios under tonåren:

Enligt studier har uppskattningsvis var tionde tonåring misstänkt endometrios och 70 % av patienter som senare får diagnosen endometrios anger symtom före 20 års ålder och 38% före 15 års ålder. Prevalensen för endometrios är 65% vid terapieresistent menstruationssmäta (trots att paracetamol, COX-hämmare eller coxiber kombineras). Om kontinuerlig hormonell behandling ges och smärtan ändå kvarstår är prevalensen betydligt högre. Vid laparoskopi ses mer diskreta förändringar som ofta är genomskinliga (blåsor), vita eller röda till skillnad från endometrios hos vuxna där man ser mörkt rödbruna ärriga lesioner [15].

Endometriom kan diagnostiseras med ultraljud även hos de unga patienterna men är inte lika vanligt förekommande. Peritoneala fickor och avancerade stadier med adherenser är hos dessa patienter vanligare än man tidigare trott [18].

Föreligger en missbildning genitalt som påverkar menstruationsblodets utflöde uppkommer endometrios inte bara i högre grad utan också tidigare jämfört med tonåringar utan missbildningar (medeltal 16,2 år jmf med 19 år inkluderande försenad diagnos). Förändringarna är hos dessa patienter oftast belägna nära ovarierna i motsats till patienter utan missbildningar där fossa Douglasi och sakrouterinligamenten är de vanligaste lokalisationerna [20, 21]. Se vidare: *Del 15. Barn och unga med dysmenorré/endometrios.*

Endometrios i reproduktiv ålder:

Medelåldern för diagnos är 37 år i Sverige. Subfertilitet är ett av de klassiska symtomen och många får diagnosen i samband med infertilitetsutredningar. Subfertilitet och infertilitet orsakas av bland annat adherenser och påverkan av inflammatoriska faktorer.

Graviditet ger en decidualisering av befintlig endometrios vilket gör att många har mindre smärtor under graviditet, men initialt i graviditeten är diffusa smärtor inte ovanligt och en del får betydligt mer smärtor under graviditet. En vaginal förlossning ger en vidgning av inre modermunnen som kvarstår vilket minskar risken för dysmenorré och recidiv av endometrios jämfört med kejsarsnitt [22].

Endometrios i perimenopaus och postmenopausalt:

När de naturliga hormonnivåerna sjunker i klimakteriet brukar symtom på endometrios minska eller försvinna. MHT och behandling med tamoxifen ger en marginellt ökad risk för att endometrios kvarstår eller recidiverar (3,5%) [23], även efter hysterektomi och bilateral salpingo-oophorektomi. Smärta och vaginal blödning är de vanligaste symtomen men även hematuri och rektal blödning kan förekomma. Rekommendationen är att kvinnor med tidigare endometriosdiagnos och klimakteriebesvär bör ges MHT med östrogen i kombination med gestagen (även om kvinnan är hysterektomerad). Dessa kvinnor ska informeras om att vara observanta på endometriosliknande symtom.

Förutom den ökade risken för ovarialcancer förekommer det även en malignifiering av djup endometrios hos upp till 1%. Vid djup endometrios anses enbart östrogentillskott och/eller övervikt vara en riskfaktor.

Vanligtvis har då behandlingen pågått över 4 år men det finns fall med cancerutveckling redan före 2 års behandling. Medelåldern för cancerdiagnos är 56 år (38–75 år) och den vanligaste lokaliseringen är septum rectovaginale. Kombinationen gestagen och östrogen anses inte vara behäftad med lika hög risk och inte heller behandling med enbart gestagen varför gestagentillägg alltid bör ges till dessa kvinnor vid MHT. [24–26].
Se vidare: *Del 16. Övergångsåldern och endometriosis*

Sociala aspekter

Debutåldern för endometriosis kan variera stort. Tyvärr går det i genomsnitt 5–6 år mellan symptomdebut tills diagnos ställs [27, 28]. Detta beror på både ”patient's delay” och ”doctor's delay”. Det finns många teorier om varför. En viktig aspekt är det kulturella sammanhang vi lever i där menstruation länge varit ett tabubelagt ämne som man inte velat prata om och att menstruationssmärta har normaliserats av både samhälle och profession.

Det finns också en stor okunskap om vad endometriosis är inom hela vården, även bland läkare. Det är viktigt att inte normalisera besvär som svår menstruationsvärk, i synnerhet hos unga. Endometriosis kan debutera under hela det fertila livet (och i sällsynta fall före menarche och efter menopaus), men tidpunkten när den drabbade söker sjukvård styrs av många andra omständigheter såsom sociala faktorer, tillgänglighet till sjukvård och attityder i omgivningen (socialt stöd).

För att förbättra denna situation behövs en attitydförändring till menstruation och menstruationsvärk i samhället i stort.

Referenser

1. Vercellini P et al. *Endometriosis: pathogenesis and treatment*. Nat Rev Endocrinol, 2014;10:261-75.
2. Cramer DW and Missmer SA. *The epidemiology of endometriosis*. Ann N Y Acad Sci, 2002;955:11-22,34-6, 396-406.
3. (No authors listed). *Prevalence and anatomical distribution of endometriosis in women with selected gynaecological conditions: results from a multicentric Italian study*. Gruppo italiano per lo studio dell'endometriosi. Hum Reprod, 1994;9:1158-62.
4. Fuentes A et al. *Prevalence of endometriosis in 287 women undergoing surgical sterilization in Santiago Chile*. Rev Med Chil, 2014;142:16-9.
5. Vercellini P et al. *Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization*. Fertil Steril, 1996;65:299-304.
6. Chopin N et al. *Relation between severity of dysmenorrhea and endometrioma*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2006;85:1375-80.
7. Sinaii N et al. *Differences in characteristics among 1,000 women with endometriosis based on extent of disease*. Fertil Steril, 2008;89:538-45.
8. Nnoaham KE et al. *Is early age at menarche a risk factor for endometriosis? A systematic review and meta-analysis of case-control studies*. Fertil Steril, 2012;98:702-712.
9. Farland LV et al. *History of breast feeding and risk of incident endometriosis: prospective cohort study*. Bmj, 2017;358:3778.
10. Parazzini F et al. *Diet and endometriosis risk: a literature review*. Reprod Biomed Online, 2013;26:323-36.
11. Borghese B et al. *Recent insights on the genetics and epigenetics of endometriosis*. Clin Genet, 2017;91:254-264.
12. Sampson JA. *Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation*. Am J Pathol, 1927;3:93-110.
13. Giudice LC and Kao LC. *Endometriosis*. Lancet, 2004;364:1789-99.
14. Halme J et al. *Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis*. Obstet Gynecol, 1984;64:151-4.

15. Zannoni L et al. *Endometriosis in Adolescence: Practical Rules for an Earlier Diagnosis*. Ped Ann, 2016;45:332-335.
16. Guzick DS et al. *Randomized trial of leuprolide versus continuous oral contraceptives in the treatment of endometriosis-associated pelvic pain*. Fertil Steril, 2011;95:1568-73.
17. American Society for Reproductive Medicine. *Treatment of pelvic pain associated with endometriosis*. Fertil Steril, 2008;90(5 Suppl):S260-9.
18. De Cicco Nardone C et al., *The role of ovarian fossa evaluation in patients with ovarian endometriosis*. Arch Gynecol Obstet, 2015;292: 869-73.
19. Dun EC et al. *Advances in the genetics of endometriosis*. Genome Medicine 2010;14:75-80.
20. Brosens I, Gordts S and Benagiano G. *Endometriosis in adolescents is a hidden, progressive and severe disease that deserves attention, not just compassion*. Hum Reprod, 2013;28:2026-31.
21. Dun EC et al. *Endometriosis in adolescents*. Jsfs, 2015;19:e2015.00019.
22. Bulletti C et al. *Vaginal parturition decreases recurrence of endometriosis*. Fertil Steril, 2010;94:850-5.
23. Tan DA and Almaria MJG. *Postmenopausal endometriosis: drawing a clearer clinical picture*. Climacteric, 2018;21: 249-255.
24. Gemmell LC et al. *The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review*. Hum Reprod Update, 2017;23:481-500.
25. Nomura, S., et al., *Endometrioid adenocarcinoma arising from endometriosis during 2 years of estrogen replacement therapy after total hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2006. **85**(8): p. 1019-21.
26. Buckley, C.H., *Tamoxifen-associated postmenopausal endometriosis*. Histopathology, 1997. **31**(3): p. 296.
27. Matsuzaki, S., et al., *Relationship between delay of surgical diagnosis and severity of disease in patients with symptomatic deep infiltrating endometriosis*. Fertil Steril, 2006. **86**(5): p. 1314-6; discussion 1317.
28. Soliman, A.M., M. Fuldeore, and M.C. Snabes, *Factors Associated with Time to Endometriosis Diagnosis in the United States*. J Womens Health (Larchmt), 2017. **26**(7): p. 788-797.