

ВИШЕСТРУКА ПОЛИПОЗА ЕНДОМЕТРИЈУМА КОД БОЛЕСНИЦЕ КОЈА ЈЕ НЕКОЛИКО ГОДИНА ЛЕЧЕНА ГЕСТАГЕНИМА

Милена ЗАМУРОВИЋ, Павле СРБИНОВИЋ, Јована ПЕТРОВИЋ

Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Ендометријумски полипи представљају ограничену хиперплазију ендометријума. Њихова етиопатогенеза још није у потпуности разјашњена. Чешће се јављају код жена у перименопаузи него током периода репродукције. Приказана је болесница старе 32 године која је лечена на Гинеколошко-акушерској клиници „Народни фронт” у Београду због метрорагије. Болесница је претходних десет година лечена хормонским леком линестренолом, који је самоиницијативно примењивала. На прегледу контрастном сонохистерографијом уочена је мултипла полипоза у утерусном кавуму, која је потврђена хистопатолошким прегледом материјала који је добијен експлорационом киретажом. Хистопатолошки препарат је садржавао више од 30 ендометријумских полипа. Контролни прегледи после месец дана, а затим после свака три месеца потврдили су физиолошки налаз. Анализа представљеног приказа је указала на могућност десензитизације рецептора за прогестерон у ћелијама ендометријума уколико стално постоје агонисти прогестерона у циркулацији, као што је код наше болеснице био линестренол. Десензитизација рецептора за прогестерон ремети нормално деловање хормона током секрционе фазе менструалног циклуса, што доводи до обилних, нерегуларних крвављења. Међутим, ове промене могу имати и дубље ефекте. Наиме, новија истраживања показују да, уколико агенс који изазива десензитизацију рецептора постоји у циркулацији током дуге временског периода, промене се могу јавити и на нивоу молекула ДНК, тј. у геному ћелије, што затим може довести до процеса онкогенезе и формирања туморског ткива.

Кључне речи: полип ендометријума; онкогенеза; рецептори за прогестерон

УВОД

Различити патолошки и патофизиолошки поремећаји у организму могу довести до дисфункционалних промена мукозе утеруса. Међутим, клиничка симптоматологија коју изазивају ови поремећаји је оскудна. Основни и често једини симптом је крвављење из утеруса. Терапијски приступ мора бити етиолошки, како би се постигла трајна, природна регулација менструалног циклуса. Најчешћа патолошка стања ендометријума су хиперплазија, полип и карцином, али треба поменути и дисфункционалне промене на ендометријуму, тј. промене у развоју и матурацији ендометријума које су последица дисфункције оваријума, односно које су изазване недостатком или вишком хормона естрогена, или неправилностима у секрецији прогестерона, или променама у релативном односу естрогена и прогестерона, као и промене на ендометријуму које настају као последица примене лекова.

ПРИКАЗ БОЛЕСНИКА

Болесница старе 32 године прегледана је у Гинеколошко-акушерској клиници „Народни фронт” у Београду. Претходни гинеколошки преглед код ове болеснице обављен је осам година раније, откада је, после друге експлорационе киретаже урађене због обилног продуженог крвављења, лечена линестренолом (ендометрил) од 5. до 25. дана циклуса (2×5 *mg* дневно).

Болесница је прву менструацију добила у 13. години. Менструални циклуси су јој од почетка били неуредни и обилни, а трајали су пет-шест дана првих неколико година, а затим дуже. У 16. години почела

је лечење линестренолом (од 5. до 25. дана циклуса, 2×5 *mg* дневно). Лек је узимала скоро пет година, када је после гинеколошког бимануелног и ултразвучног прегледа ова терапија искључена (гинеколошки налаз је био нормалан). Код болеснице је после тога поново почело обилно крвављење, које је трајало више од 14 дана, те је урађена експлорациона киретажа. Хистопатолошки налаз је гласио: псеудодецидуална реакција ендометријума. Преписан је линестренолом, који је примењиван од 5. до 25. дана циклуса. Две године касније (болесница је тада имала 24 године) лечење линестренолом је поново прекинуто, а обилно и дуготрајно крвављење је заустављено експлорационом киретажом. Болесница је самоиницијативно наставила с применом претходно преписане гестагене терапије (још осам година), а на прегледу код гинеколога није се јављала.

Болесница се на преглед у ГАК „Народни фронт” јавила тек пошто је почела да размишља о трудноћи. Уређена су сва клиничка, ултразвучна, колпоскопска и лабораторијска испитивања. Гинеколошки бимануелни преглед указивао је на нормалну позицију утеруса, који је био нешто већих димензија него што је то уобичајено за године и паритет, нормалне покретљивости, неосетљив и нормалног аднекса. Колпоскопски налаз је такође био нормалан; Папаниколау тест – II; у вагиналном брису је утврђена сапрофитна флора. После трансабдоменског ултразвучног прегледа индикована је трансвагинална ултрасонографија с обзиром на изглед ендометријума који је уочен на ултрасонограму, а који је био нехомоген и задебљао. Применом трансвагиналне ултрасонографије уочени су хиперехоген и изузетно нехомоген ендометријум (дебљине од 16 *mm*) и проширен утерусни кавум. На колор доплер налазу су у субендометријумском слоју уочене несиметричне васкула-

туре врло високих отпора. После трансвагиналне сонографије урађен је налаз контрастне сонохистерографије. После инстилације контрастног средства (физиолошког раствора) у утерусни кавум раздвојени су листови ендометријума и уочени полипоидни израштаји на задњем зиду утеруса, али није било јасно да ли је реч о већем фрагментираним полипу који полази из фундуса и спушта се задњим зидом утерусног кавума до истмикоцервиксног региона или о вишеструкој полипозии (Слика 1). После примене контрастне сонографије урађена је фракционирана експлорациона киретажа уз праћење на ултразвучном апарату. Интервенција је изведена у општој анестезији. Уочено је више од 30 полипа величине 1-3 cm (Слика 2). На контролном прегледу ултразвуком утврђени су танак ендометријум и празан кавум утеруса. Утерус је био мали, што је такође уочено бимануелним прегледом. Добијени материјал (киретман кавума и цервикса утеруса) послат је на хистопатолошки преглед. Хистопатолошки налаз је гласио: *polypus endometrialis* (>30) без знакова атипичности. Контролни преглед месец дана после интервенције потврдио је нормалан гинеколошки (и ултразвучни) статус. Менструално крвавање се код болеснице јавило 28 дана после интервенције. Менструални циклуси су били нормални током наредних 12 месеци, а болесница је редовно долазила на контролне прегледе свака три месеца.



СЛИКА 1. Контрастна сонографија.
FIGURE 1. Contrast sonohysterography.



СЛИКА 2. Хистопатолошки препарат.
FIGURE 2. Histopathological material.

ДИСКУСИЈА

Објављено је много студија које покушавају да побољшају разумевање још нејасне патогенезе полипа ендометријума и да покажу који чиниоци играју кључну улогу у њиховом настајању и развоју [1, 2]. Према подацима Митала (*Mittal*) и сарадника [3], ендометријумски полипи могу настати услед смањења сензитивности естрогенних и прогестеронских рецептора и њихове рецепторске експресије у ћелијама ендометријума. Тејлор (*Taylor*) и сарадници [2] су засновали своје истраживање на анализи имунохистохемијских особина естрогенних, прогестеронских, *Vcl-2* и *Ki-67* рецептора у парафинским калупима ендометријумских полипа добијених експлорационом киретажом у пролиферационој, односно секреторионој фази менструалног циклуса, као и естрогенних, прогестеронских, *Vcl-2* и *Ki-67* рецептора у ћелијама ендометријума околног, нормалног ендометријума. Резултати су показали да полипи у пролиферационој фази циклуса показују значајно повећање изражајности *Vcl-2* рецептора и слабу изражајност прогестеронских рецептора у односу на ћелије околног, нормалног ендометријума. Полипи у секреторионој фази циклуса показивали су смањење експресије естрогенних рецептора. Промена експресије прогестеронских рецептора у односу на фазу циклуса није описана [2, 3].

Експресија *Vcl-2* и *Ki-67* рецептора говори у прилог променама у једру ћелија полипа ендометријума, које се могу повезати с почетним онкогенетским процесом у ћелији, с обзиром на чињеницу да *Vcl-2* и *Ki-67* рецептори учествују у пролиферационим функцијама ћелије и да одговарајућа *Vcl-2* и *Ki-67* нуклеарна антитела служе као показатељи пролиферационих функција ћелије, њене митотске активности и почетног неоплазматског процеса [4]. Слаба изражајност прогестеронских рецептора такође говори у прилог променама у геному ћелије, које могу довести до онкогенезе [5].

Будући да су полипи бенигни тумори, функције ћелијских рецептора ових тумора углавном су очуване, те постоји могућност тзв. *up and down* регулације рецептора у односу на концентрацију одговарајућег хормона (или његовог агонисте) у циркулацији [6]. На овај начин тзв. десензитизацијом рецептора (*down regulation*) стално присуство прогестеронских агониста (у овом случају линестренола) доводи до смањења броја, али и изражајности прогестеронских рецептора у ћелијама полипа ендометријума. Због тога су поремећени и ефекти који настају после везивања прогестерона за прогестеронски рецептор на ендометријумским ћелијама у секреторионој фази нормалног менструалног циклуса (смањење активности естрогена, смањење митотског процеса, вакуолизација ендометријумских жлезда са појавом гликогенских вакуола и др.). Због свих ових патолошко-физиолошких догађаја, у ћелијама ендометријумских полипа не долази до дегенерационих промена, нити до апоптозе, која претходи десквамацији нормалног ендометријума у пременструалној фази, односно за време менструалног крвавања, што је значајно за разумевање зашто се полипи не одлудбују

заједно с остатком ендометријума током менструалног крвављења.

ЗАКЉУЧАК

Иако код приказане болеснице није урађена имунохистохемијска анализа прогестеронских и естрогенских рецептора у ћелијама полипа, може се, уз примену знања из литературе [7-9], с великом вероватноћом рећи да неадекватно и дуго коришћење прогестеронских агониста може бити стимулус за настанак патолошких пролиферационих процеса у ћелији (фокусних или дифузних). Изазивач ових промена се налази у геному ћелије, а резултат може бити почетак процеса онкогенезе.

Хормонске препарате, па чак и оне који су у широкој примени, као што је линестренол, треба преписивати у јасним индикацијама и тачно одређеном временском периоду, уз обавезне редовне контролне прегледе код гинеколога, а болесница мора бити упозната са значајем правилне примене ових препарата и неопходности посета гинекологу за време њихове употребе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guven MA, Bese T, Demirkiran F. Comparison of hydrosonography and transvaginal ultrasonography in the detection of intracavitary pathologies in women with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14(1):57-63.
2. Taylor LJ, Jackson TL, Reid JG, Duffy SR. The differential expression of oestrogen receptors, progesterone receptors, Bcl-2 and Ki67 in endometrial polyps. *BJOG* 2003; 110(9):794-8.
3. Mittal K, Goswami S, Demopoulos R. Estrogen and progesterone receptor expression in endometrial polyps. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15(4):345-8.
4. Magowan B. *Obstetrics and gynecology*. Churchill-Livingstone; 2002.
5. Sant'Ana de Almeida EC, Nogueira AA, Candido dos Reis FJ, Zambelli Ramalho LN, Zucoloto S. Immunohistochemical expression of oestrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49(3):229-33.
6. Šimunić V, et al. *Ginekologija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2001.
7. Geisinger RK, Homesley DH, Morgan MT, et al. Endometrial adenocarcinoma – a multiparameter clinicopathologic analysis including the DNA profile and sex steroid hormone receptors. *Cancer* 1986; 58:1518-25.
8. Ghandour FA, Attanoos R, Nahar K, Gee WJ, Bigrigg A, Ismail SM. Immunocytochemical localisation of oestrogen and progesterone receptors in primary adenocarcinoma of the cervix. *Histopathology* 1994; 24:49-55.
9. Twiggs BL, Potish RA, Leung SB, Carson LF, Adcock LL. Cytosolic oestrogen and progesterone receptors as prognostic parameters in stage Ib cervical carcinoma. *Gynecologic Oncology* 1987; 28:156-60.

MULTIPLE ENDOMETRIAL POLYPS IN PATIENT UNDERGOING LONG-TERM GESTAGEN THERAPY

Milena ZAMUROVIĆ, Pavle SRBINOVIĆ, Jovana PETROVIĆ
Gynaecology and Obstetrics Clinic "Narodni Front", Belgrade

ABSTRACT

Endometrial polyps represent a limited focal, circumscribed overgrowth of the endometrium. Their aetiopathogenesis has not been completely explained yet. They are often found in perimenopausal women; during the reproductive period they are less common. We present the case of a 32-year-old patient, who came for a check-up to the Gynaecology and Obstetrics Clinic "Narodni Front" because of irregular bleeding. The patient was subjected to hormonal linestrenol therapy, which she had administered herself, without further consultations with her gynaecologist, during the previous 10 years. Complete diagnostic examinations were performed. Contrast sonohysterography enabled the visualisation of multiple polyps inside the uterine cavity, which were confirmed by histopathological analysis of material obtained via explorative curettage. Histopathological material contained over 30 endometrial polyps. A control check-up after one month, as well as subsequent quarterly check-ups, resulted in normal findings. Analysis of the described case has indicated that the loss of sensitivity of progesterone receptors in endometrial cells is possible if there is a

continuous presence of progesterone agonists in circulation, as is true of linestrenol in this case. The loss of sensitivity of progesterone receptors upsets normal hormonal activity during the secretory phase of the menstrual cycle, leading to copious, irregular bleeding. These changes may, however, have even deeper effects. More recent research shows that, if the agent causing the loss of sensitivity of the receptors is present in circulation over a longer time period, changes may also appear at the DNA molecular level, i.e. in the cell genome itself. This, in turn, may lead to the beginning of the process of oncogenesis and the formation of tumorous tissue.

Key words: endometrial polyp; oncogenesis; progesterone receptors

Milena ZAMUROVIĆ
Bulevar Nikole Tesle 50/4, 11070 Novi Beograd
Tel: 011 673 344
E-mail: misha@net.yu

* Рукопис је достављен Уредништву 2. 6. 2005. године.