

Ocena obrazów morfologicznych *endometrium* u pacjentek z zespołem policystycznych jajników

Evaluation of endometrial histologic morphology in patients with polycystic ovary syndrome

Rudnicka Ewa, Wierzba Waldemar, Radowicki Stanisław

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy jest ocena obrazów histologicznych *endometrium* u pacjentek z zespołem policystycznych jajników.

Materiał i metodyka: Do badania zakwalifikowano 93 kobiety w wieku 18-35 lat hospitalizowane w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Warszawie z powodu PCOS. Wszystkie pacjentki miały cykle miesiączkowe o typie oligomenorrhoea, średnia długość cyklu 49 ± 38 dni. Grupę kontrolną stanowiło 40 zdrowych pacjentek z regularnymi miesiączkami, bez cech androgenizacji. U każdej pacjentki analizowano następujące dane: wiek metrykalny, wiek menarcho, Indeks Masy Ciała (BMI) oraz oceniano obraz histologiczny *endometrium* po pobraniu materiału przy użyciu sondy Pipelle. Analizy statystycznej dokonano przy pomocy testu mediany oraz testu na równość dwóch frakcji z dwóch prób. Wartości $p < 0,05$ uznano za istotne statystycznie.

Wyniki: Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie w zakresie parametrów: wiek, wiek menarcho oraz Indeks Masy Ciała. U pacjentek z PCOS najczęściej obserwowano *endometrium* proliferacyjne; u 64,52% kobiet, co w stosunku do grupy kontrolnej (15% badanych) stanowiło różnicę istotną statystycznie ($p < 0,001$). *Endometrium* sekrecyjne stwierdzono u 23,65% badanych.

Wynik ten był istotnie statystycznie różny od wyniku uzyskanego w grupie kontrolnej (85% kobiet), $p < 0,001$. U pacjentek z zespołem PCO stwierdzono także: u 10,75% ($n=10$) kobiet *endometrium* mieszane oraz u 1,08% ($n=1$) badanych rozrost prosty bez atypii komórkowej.

Wnioski:

1. Uzyskane wyniki biopsji aspiracyjnej *endometrium* u pacjentek z PCOS potwierdzają wpływ braku owulacji lub owulacji występującej później, niż w połowie cyklu na zaburzenia cyklicznej przemiany błony śluzowej macicy.
2. Przedłużona faza proliferacyjna cyklu *endometrialnego* jest cechą charakterystyczną u kobiet z PCOS.

Słowa kluczowe: zespół policystycznych jajników / biopsja *endometrium* / androgeny /

Adres do korespondencji:

Ewa Rudnicka
Klinika Endokrynologii Ginekologicznej
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
00-315 Warszawa, ul. Karowa 2
e-mail: rudnickae@gmail.com
tel. 022/5966125

Otrzymano: 02.09.2008
Zaakceptowano do druku: 20.01.2009

Abstract

Aim: To evaluate endometrial histologic morphology in patients with polycystic ovary syndrome.

Material and methods: 93 women, aged 18-35, who were hospitalized in the Gynaecologic Endocrinology Department of Warsaw Medical University due to PCOS have been qualified for the research. All patients had menstrual pattern of oligomenorrhoea and mean cycle length of 49 ± 38 days. The control group consisted of 40 healthy women with regular menstrual cycles and no symptoms of hyperandrogenism. In case of each patient the following data were analyzed: age, menarche age, Body Mass Index and endometrium histologic findings. The endometrium was aspirated using the Pipelle probe. Statistic analysis was performed and the values of $p < 0,05$ were deemed statistically significant.

Results: No statistical significance was found between the age of the patients, their menarche age and BMI. Proliferative endometrium was significantly more often observed ($p < 0,01$) in patients with PCOS (64.52 %) than in the control group (15%). Secretory endometrium was found in 23.65 % of the examined patients.

This result differed statistically from the 85 % rate in the control group ($p < 0,01$). In case of PCOS patients, mixed type endometrium was found in 10 patients (10.75%) and simple endometrial hyperplasia without atypia was found in 1 patient (1.08%).

Conclusions:

1. Lack of ovulation or late ovulation play a crucial role in endometrial cyclic transformation and its disorders.
2. The prolonged endometrial proliferation phase is a characteristic feature of women suffering from PCOS.

Key words: **polycystic ovary syndrome / endometrium / biopsy / androgens /**

Wstęp

Zespół policystycznych jajników należy do najczęstszych endokrynopatii wieku rozrodczego u kobiet. Według różnych autorów występuje on u 80-85% pacjentek z klinicznymi objawami androgenizacji oraz u 6,5% do 10% ogólnej populacji kobiet [1, 2, 3, 4, 5, 6].

U pacjentek z PCOS na skutek braku lub zmniejszonej liczby owulacji zaburzony jest ochronny wpływ progesteronu na błonę śluzową macicy [7]. *Endometrium* podlega wówczas niezrównoważonej ekspozycji na estrogeny, nieobecne są natomiast zachodzące w prawidłowym cyklu miesięczkowym procesy różnicowania i złuszczenia komórek błony śluzowej macicy. Proliferacyjne działanie estrogenów na *endometrium* może prowadzić do rozrostów oraz raka błony śluzowej macicy objawiających się nieprawidłowymi krwawieniami z dróg rodnych [7]. Wielu autorów wskazuje także na rolę androgenów w stymulowaniu procesów proliferacyjnych *endometrium*. Apparó i wsp. [8] oraz Maliqueo i wsp. [9] wykazali istotnie statystycznie częstsze występowanie receptorów androgenowych w komórkach nabłonka *endometrium* pacjentek z PCOS w stosunku do grupy kontrolnej. Tuckerman i wsp [10]. stwierdzili natomiast, iż testosteron oraz dihydrotestosteron powodują wzrost stężenia receptora dla nabłonkowego czynnika wzrostu (EGF) w błonie śluzowej macicy, co może promować procesy proliferacyjne prowadząc do nieprawidłowych obrazów *endometrium*.

Cel pracy

Celem pracy jest ocena obrazów histologicznych błony śluzowej macicy u pacjentek z zespołem policystycznych jajników.

Materiał i metodyka

Do badania zakwalifikowano 93 kobiety w wieku 18-35 lat (średnia wieku $25,08\pm 4,69$) hospitalizowane w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Warszawie w latach 2003-2005 z powodu zespołu policystycznych jajników.

Pacjentki były kwalifikowane do badania na podstawie kryteriów uzgodnionych w Rotterdamie przez przedstawicieli *American Society of Reproductive Medicine (ASRM)* oraz *European Society of Human Reproduction and Embriology (ESHRE)* [11, 12].

Zespół PCO rozpoznawano na podstawie dwóch spośród trzech kryteriów diagnostycznych:

1. brak owulacji lub rzadko występujące owulacje,
2. hiperandrogenizm kliniczny lub/i biochemiczny,
3. obraz wielotorbielowatych jajników w badaniu USG; po wykluczeniu innych przyczyn androgenizacji.

Kryteria wyłączenia z badania stanowiły: nie przyjmowanie leków hormonalnych przez okres co najmniej 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, przyjmowanie preparatów psychotropowych i/lub leków mających wpływ na aktywność enzymów wątrobowych, stosowanie leków mogących jatrogenie powodować androgenizację (np. fenytoina, cyklosporyna, diazoksyd, danazol), hiperprolaktynemia, zaburzenia funkcji tarczycy, choroby wątroby, ciąży.

Wszystkie pacjentki zakwalifikowane do badania miały nieregularne cykle miesięczne o typie rzadkich miesiączek (*oligomenorrhoea*, powyżej 35 dni), średnia długość cyklu wynosiła 49 ± 38 dni. Do grupy kontrolnej włączono 40 kobiet zgłaszających się do Ambulatorium Kliniki Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Warszawie, z regularnymi cyklami miesięczkowymi, u których w badaniu klinicznym nie stwierdzono objawów androgenizacji.

U każdej pacjentki poddano analizie następujące dane: wiek metrykalny, wiek *menarche*, Indeks Masy Ciała (*Body Mass Index* – BMI), oraz oceniano obraz histologiczny *endometrium*. Oceny morfologicznej błony śluzowej macicy dokonano po wykonaniu biopsji aspiracyjnej przy użyciu jednorazowej sondy Pipelle. U wszystkich badanych pacjentek pobrania materiału dokonywano pomiędzy 22-24 dniem cyklu miesięczkowego.

Ocena obrazów morfologicznych *endometrium* u pacjentek z zespołem policystycznych jajników.

Analiza histopatologiczna przeprowadzona została przez patologa z Pracowni Patomorfologii Szpitala Klinicznego im. Ks. Anny Mazowieckiej w Warszawie.

U każdej pacjentki przed wykonaniem biopsji aspiracyjnej przeprowadzono badanie ultrasonograficzne narządu rodowego sondą dopochwową z zastosowaniem głowicy sektorowej o częstotliwości 7,5MHz aparatem Simens – Sonoline SI -250.

Analizy statystycznej dokonano w oparciu o standardowe testy statystyczne pakietu SPSS 7,5 dla środowiska Windows. Wykorzystano następujące testy statystyczne: test mediany, test na równość dwóch frakcji z dwóch prób. Dla wszystkich wyliczeń jako poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Wyniki

Nie stwierdzono różnic istotnych statystycznie pomiędzy pacjentkami z zespołem policystycznych jajników oraz grupą kontrolną w zakresie parametrów: wiek, wiek *menarche* oraz Indeks Masy Ciała (BMI). Dane dotyczące powyższych zmiennych przedstawiono w tabeli I.

U pacjentek z PCOS najczęściej obserwowano *endometrium* proliferacyjne, u 64,52% (n=60) kobiet, co w stosunku do grupy kontrolnej, w której powyższy wynik wystąpił u 15% (n=6) badanych, stanowiło różnicę istotną statystycznie (test na porównanie dwóch frakcji, $Z=5,23$; $p < 0,001$). *Endometrium* sekrecyjne stwierdzono u 23,65% (n=22) badanych. Wynik ten był istotnie statystycznie różny od wyniku uzyskanego w grupie kontrolnej, w której *endometrium* sekrecyjne stanowiło 85% (n=34) obrazów histologicznych (test na porównanie dwóch frakcji, $Z = 6,57$; $p < 0,001$).

U pacjentek z zespołem PCO stwierdzono także: u 10,75% (n=10) kobiet *endometrium* mieszane oraz u 1,08% (n=1) badanych rozrost prosty bez atypii komórkowej. Dane dotyczące wyników histopatologicznych przedstawiono w tabeli II.

Dyskusja

W dostępnym piśmiennictwie wiele jest doniesień na temat częstszego występowania raka *endometrium* u pacjentek z zespołem policystycznych jajników [13, 14, 15, 16]. Niewiele jest natomiast publikacji oceniających obrazy histologiczne *endometrium* u pacjentek z PCOS. Csaba i wsp. [17] zbadali *endometrium* u 77 pacjentek z androgenizacją w przebiegu PCOS. Otrzymali następujące wyniki histopatologiczne: u 33 kobiet (42,85%) stwierdzono *endometrium* proliferacyjne, u 20 (26,97%) *endometrium* nieaktywne, u 5 (6,49%) *endometrium* atroficzne oraz u 17 (23,69%) pacjentek rozrost błony śluzowej. W naszym materiale spośród 93 pacjentek z PCOS, nieprawidłowe obrazy *endometrium* stwierdzono u 76,35% kobiet. U pozostałych 23,65% badanych uzyskano *endometrium* sekrecyjne. Najczęstszym obrazem histologicznym było *endometrium* proliferacyjne, które zaobserwowano u 64,52% kobiet. *Endometrium* mieszane występowało u 10,75% kobiet a u 1,08% stwierdzono rozrost prosty bez atypii komórkowej.

W porównaniu do badań Csaba i wsp. uzyskaliśmy więc znacznie większy odsetek pacjentek z *endometrium* proliferacyjnym, natomiast znacznie mniejsza była grupa kobiet z rozrostem *endometrium*. W naszych badaniach w 32,47% rozpoznaliśmy *endometrium* sekrecyjne, podczas gdy w przytoczonej powyżej pracy nie stwierdzono prawidłowych wyników histopatologicznych.

Tabela I. Wybrane dane kliniczne w badanej populacji kobiet z PCOS.

Grupy (n)	Wiek (lata)	Wiek <i>menarche</i> (rok życia)	Indeks Masy Ciała (kg/m ²)
<i>Oligomenorrhoea</i> (n=93)	25,08 ± 4,69	13,16 ± 1,50	23,73 ± 5,10
Grupa kontrolna (n=40)	27,40 ± 4,35	12,92 ± 1,26	23,11 ± 6,15
Poziom istotności	p = 0,06*	P = 0,463*	P = 0,238*

n = liczebność grupy
x ± SD – średnia i odchylenie standardowe
* - różnica nieznamienista statystycznie $p > 0,05$

Tabela II. Obrazy histologiczne *endometrium* u pacjentek z zespołem PCOS

Obrazy histopatologiczne	Grupa <i>oligomenorrhoea</i> (n = 93)	Grupa kontrolna (n = 40)	Z	Poziom istotności
<i>Endometrium</i> sekrecyjne	22 (23,65%)	34 (85%)	6,57	$p < 0,001$
<i>Endometrium</i> mieszane	10 (10,75%)	0		
<i>Endometrium</i> proliferacyjne	60 (64,52%)	6 (15%)	5,23	$p < 0,001$
Rozrost prosty bez atypii	1 (1,08%)	0		

n = liczba badanych
* różnice istotne statystycznie, $p < 0,05$

Rudnicka E, et al.

Znacznie większy odsetek kobiet z rozrostem błony śluzowej macicy otrzymali także Cheung i wsp. [18] oraz Tingthanatikul i wsp. [19]. W badaniach Cheunga odsetek ten wynosił 35,7% kobiet, natomiast Tingthanatikul i wsp. stwierdzili rozrost *endometrium* u 48,8% pacjentek. Czynnikiem mogącym mieć wpływ na tak wysoki odsetek rozrostów *endometrium* w przytoczonych powyżej pracach, w stosunku do naszych wyników, był wiek pacjentek. W badaniach prowadzonych w Klinice Endokrynologii Ginekologicznej średnia wieku badanych wynosiła $25,89 \pm 4,46$ lat, podczas gdy w pracy Tingthanatikul i wsp. $32,0 \pm 6,0$ lat. W pracy Cheunga natomiast zakwalifikowano do badania kobiety były w wieku 21 do 41 lat (średni wiek $33,2 \pm 6,8$). Możemy więc wnioskować, iż czynnikiem nasilającym patologię błony śluzowej macicy jest czas trwania bezowulacyjnych cykli miesięczkowych, czyli łączny czas trwania ekspozycji na działanie samych estrogenów. Kolejną zmienną, która różnicuje nasze badania od badań Tingthanatikul i wsp. oraz Cheunga i wsp. jest wskaźnik masy ciała BMI.

W naszych danych średnia wartość BMI wyniosła $23,75 \pm 5,27 \text{ kg/m}^2$, podczas gdy w populacji pacjentek badanych przez Tingthanatikul i wsp. $27,3 \pm 6,5 \text{ kg/m}^2$. Należy więc sądzić, iż wraz ze wzrastającymi wartościami BMI, wzrasta także insulinooporność oraz stężenia insuliny, co jest istotnym czynnikiem ryzyka powstania rozrostu błony śluzowej macicy.

Wnioski

1. Uzyskane wyniki biopsji aspiracyjnej *endometrium* u pacjentek z PCOS potwierdzają wpływ braku owulacji lub owulacji występującej później, niż w połowie cyklu na zaburzenia cyklicznej przemiany błony śluzowej macicy.
2. Przedłużona faza proliferacyjna cyklu endometrialnego jest cechą charakterystyczną u kobiet z PCOS.

Piśmiennictwo

1. Azziz R, Sanchez L, Knochenhauer E, [et al.]. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004, 89, 453-462.
2. Ehrmann D. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005, 352, 1223-1236.
3. Skałba P, Rudzki K, Mroczka W, [et al.]. Analiza występowania pulsów w dobowych zmianach stężeń leptyny w surowicy krwi u kobiet z zespołem policystycznych jajników. *Ginekol Pol.* 2006, 77, 575-581.
4. Skałba P, Reczek L, Wójtowicz M. Hyperandrogenism as a frequent cause of hirsutism. *Ginekol Pol.* 2000, 71, 988-992.
5. Carmina E, Rosato F, Janni A, [et al.]. Extensive clinical experience: relative prevalence of different androgen excess disorders in 950 women referred because of clinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006, 91, 2-6.
6. Crosignani P, Nicolosi A. Polycystic ovarian disease: heritability and heterogeneity. *Hum Reprod Update.* 2001, 7, 3-7.
7. Giudice L. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Clin Endocrinol Metab.* 2006, 20, 235-244.
8. Appar K, Lovely L, Gui Y, [et al.]. Elevated endometrial androgen receptor expression in women with polycystic ovarian syndrome. *Biol Reprod.* 2002, 66, 297-304.
9. Maliqueo M, Clementi M, Gabler F, [et al.]. Expression of steroid receptors and proteins related to apoptosis in endometria of women in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2003, 80, Suppl 2, 812-819.
10. Tuckerman E, Okon M, Li T, [et al.]. Do androgens have a direct effect on endometrial function? An in vitro study. *Fertil Steril.* 2000, 74, 771-779.
11. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2004, 81, 19-25.
12. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2004, 19, 41-47.
13. Coulman C, Annegers J, Kranz J. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasms. *Obstet Gynecol.* 1983, 61, 403-407.
14. Gaducci A, Gargini A, Palla E, [et al.]. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link? *Gynecol Endocrinol.* 2005, 20, 200-208.
15. Hardiman P, Pillay O, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet.* 2003, 361, 1810-1812.
16. Dockerty M, Jackson R. The Stein-Leventhal syndrome: analysis of 43 cases with special reference to association with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1957, 73, 161-173.
17. Csaba I, Bucs G, Szabo I, [et al.]. Die Oestrogensekretion des Ovars im Stein-Leventhal-Syndrome. *Zentralbl Gynecol.* 1974, 96, 570-575.
18. Cheung A. Ultrasound and menstrual history in predicting endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol.* 2001, 98, 325-331.
19. Tingthanatikul Y, Choktanasari W, Rochanawutanon M, [et al.]. Prevalence and clinical predictors of endometrial hyperplasia in anovulatory women presenting with amenorrhoea. *Gynecol Endocrinol.* 2006, 22, 101-105.