

اندومتریوز لگنی در بیمار مبتلا به آمنوره اولیه

فاطمه توسلی (M.D.)^۱، لیلی حفیظی (M.D.)^{۱*}، محبوبه اعلمی (B.Sc.)^۲

۱- گروه زنان و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران

۲- گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران

چکیده

زمینه و هدف: اندومتریوز بیماری است که در آن غدد و استرومای اندومتر در خارج از رحم یافت می‌شود. بیماری معمولاً در سن باروری زنان و در مناطق تحتانی لگن ایجاد می‌شود. به همین دلیل اکثر محققین فرضیه کاشته شدن نابجای بافت اندومتر، به دنبال برگشت خون قاعدگی از لوله‌ها به لگن را برای توضیح علت آن مطرح کرده‌اند. با اینحال از آنجا که بیماری به طور نادر در مردان، دختران قبل از قاعدگی، یا در مناطق غیرمعمول بدن یافت شده است سایر فرضیه‌ها مانند متاپلازی اپیتلیوم سلومیک نیز مطرح شده است؛ اما از آنجا که اینگونه موارد بسیار نادر هستند، این فرضیه‌ها به طور کامل مورد قبول واقع نشده‌اند. این مقاله گزارش یک مورد اندومتریوز لگنی در بیمار مبتلا به آمنوره اولیه است که با هدف تأیید فرضیه متاپلازی سلومیک یا تئوری القاء گزارش شده است.

معرفی مورد: بیمار دختر ۱۹ ساله‌ای بود که با شکایت آمنوره اولیه و توده شکمی مراجعه کرده بود. او با دریافت ترکیب استروژن و پروژسترون قاعده نشده بود. همچنین وی ۱۰ سال قبل به دلیل سل روده تحت عمل جراحی قرار گرفته بود که می‌توانست توجیه‌کننده آمنوره وی باشد. در معاینه، رشد موهای جنسی، پستانها و سیستم تناسلی خارجی طبیعی بود. از طرف دیگر در لمس شکم یک توده بزرگ لگنی تا حد ناف لمس می‌شد که در IVP سبب فشار دو طرفه بر حالبها شده بود. به دنبال عمل جراحی یک توده چسبنده بزرگ در سمت راست رحم مشاهده شد که قابل افتراق از آدنکس راست و رحم نبود. توده حذف شده و عدم انسداد سیستم خروجی از طریق رحم اثبات شد. توده حاوی مایع شکلاتی رنگی بود که آندومتریوما و یا لوب فرعی رحم همراه با هماتومترا را مطرح می‌کرد. در بررسی آسیب‌شناسی وجود آندومتریوما همراه با لوله فالوپ گزارش شد.

نتیجه‌گیری: این گزارش نشان می‌دهد که اندومتریوز در دختر مبتلا به آمنوره اولیه و عدم انسداد سیستم خروجی قویاً مطرح‌کننده این مسئله است که بیماری می‌تواند از طرق دیگری به جز کاشته شدن نابجای اندومتر ایجاد شود. بعضی از این فرضیه‌ها متاپلازی سلومیک و تئوری القاء می‌باشند.

کلید واژگان: آمنوره، اندومتریوز، آندومتریوما، توده لگنی، رحم، گزارش مورد، متاپلازی، ناباروری.

* **مسئول مکاتبه:** دکتر لیلی حفیظی، دفتر گروه زنان و مامایی، بخش زنان، بیمارستان امام رضا (ع)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی مشهد، مشهد، ایران.

پست الکترونیک: hafizil@mums.ac.ir

دریافت: ۸۷/۱۲/۱۲ پذیرش: ۸۷/۲/۱۹

زمينه و هدف

وجود بافت اندومتر اعم از استروما و غدد را در خارج از رحم اندومتريوز مي‌گویند. با توجه به ارتباط بيماري با وجود استروژن در بدن، اندومتريوز به طور عمده در سنين باروري زنان و گاهي نيز در نوجوانان و زنان يائسه که تحت درمان جايگزيني هورموني مشاهده مي‌شود (۱). از آنجا که در موارد انسداد مسير خروجي خون قاعدگي و هماتومترا احتمال آن افزايش مي‌يابد و از طرفي ضايعات اندومتري بيشتر در مناطق وابسته به جاذبه لگني يافت مي‌شوند، ابتدا اينطور به نظر رسيد که بيماري به دليل برگشت خون قاعدگي از طريق لوله به لگن ايجاد مي‌شود (۱،۲). هرچند بعضي مؤلفين بيان کرده‌اند که اندومتريوز در سنين پيش از بلوغ يافت نمي‌شود (۳)؛ اما به ندرت، مواردی از بيماری در دختران پيش از منارک و حتی مردان گزارش شده و بنا بر اين تئوري‌های ديگر مانند متاپلازي سلوميک و يا تئوري القاء مطرح شدند (۴،۵،۶). با اين حال اين موارد آنقدر نادر هستند که هنوز اين نظريات در حد تئوري باقی مانده است. از آنجا که تشخيص قطعی بيماری تنها با عمل جراحی (لاپاروسکوپي يا لاپاروتومي) امکانپذير است تعيين شيوه دقيق اندومتريوز مشکل است (۶). در مطالعه‌ای، روی ۲۸۲ دختر نوجواني که درد مزمن لگني داشتند شيوه اندومتريوز در آنها ۴۵٪ تشخيص داده شد (۷). همينطور بعضي محققين ذکر مي‌کنند که در ۵۰٪ نوجوانانی که برای ارزیابی درد مزمن لگني يا ديسمنوره تحت لاپاروسکوپي قرار مي‌گیرند اندومتريوز يافت مي‌شود (۳). از طرفي شيوه اندومتريوز با افزايش سن رابطه دارد چنانکه در دختران ۱۳-۱۱ ساله ۱۲٪ و در دختران ۲۱-۲۰ ساله، ۵۴٪ است (۷). اندومتريوز را بايد در موارد کاهش باروري، ديسمنوره، مقاربت دردناک و يا درد مزمن لگن در نظر داشت (۱). بطوري که اين بيماری در حدود ۳۳٪ بيماران مبتلا به درد مزمن لگن وجود دارد. درد

ممکن است بصورت مبهم يا تيرکشنده توصيف شود. همينطور احساس ناراحتي مي‌تواند یک يا دو طرفه باشد. بسياری از بيماران نيز از فشار در ناحيه رکتوم و يا درد پشت شاکي هستند. درد حاد شکمي مي‌تواند در اثر خونريزي یک اندومتريوم پاره شده رخ بدهد که بايد با بارداری خارج رحم، چرخش يا پارگی کيست تخمدان يا ساليپنژيت حاد و ... افتراق داده شود (۸،۳).

برای اندومتريوز هنوز اتیولوژی قطعی ثابت نشده است. به نظر مي‌رسد استروژن به واسطه تحريك بافت رحم علايم آن را بدتر کند (۱). چهار نظريه برای توضيح علت ايجاد اندومتريوز پيشنهاده شده است: ۱. کاشته شدن نابجای بافت اندومتر، ۲. متاپلازي سلوميک، ۳. نظريه بيماری‌های خود ايمني، ۴. نظريه انتشار عروقي (۹،۱). با اينحال هيچ نظريه منفردی به طور کامل توجيه کننده نبوده و ترکيبي از همه تئوريتها قابل قبول است (۴).

سيستم ايمني مشخصاً نقش مهمی را در پاتوژنز اندومتريوز بر عهده دارد؛ ولی مکانيسم آن هنوز به طور کامل شناخته نشده است. در زنان مبتلا، کاهش سلول‌های کشنده^۱ و در نتيجه کاهش سميت سلولي نسبت به اندومتر خودی گزارش شده است. همچنين با افزايش سيتوکينها و فاکتورهای رشد و در نتيجه تحريك پروليفراسيون و آنژیوژنز در اين بيماران، رشد نابجای اندومتر و لانه‌گزينی آن در خارج حفره رحم تسريع مي‌شود (۳،۲).

از آنجا که هنوز علت مشخصی برای اندومتريوز به اثبات نرسیده است گزارش موارد نادر و غيرمعمول بيماری می‌تواند از تئوري‌های جديد حمايت کرده و يا علل ديگری را پيشنهاده کند.

موارد گزارش شده اندومتريوز همراه با آمنوره اوليه، در اغلب موارد يا در بيماران مبتلا به آژنزی مولرين (۱۱، ۱۰) و يا در بيماران همراه با ديس‌ژنزی گنادها بوده است (۱۴-۱۲). لذا بيماری که در ادامه گزارش

1- NK cells

حاصل از معاینه بالینی، آزمایشگاهی و سابقه طبی سل در بیمار و محل زندگی وی (تربت جام) که نزدیک به افغانستان است و بیماری سل در آنجا شیوع زیادی دارد، محتملترین تشخیص وجود اختلال اندومتر در زمینه سل بود، که به دلیل دوشیزه بودن بیمار امکان انجام کورتاژ و بیوپسی از اندومتر مقدور نبود.

در معاینه شکم، تنها حساسیت مختصر در قسمت تحتانی و راست شکم وجود داشت. توده‌ای با قوام سفت و تحرک و با حساسیت مختصر در حد خط وسط با تمایل به راست لمس می‌شد که از لگن تا حد ناف گسترش یافته بود. در معاینه واژینال پرده بکارت سالم بود. با لوله ساکشن نوزاد حفره واژن بررسی شد که طول آن طبیعی بود. در سونوگرافی ابعاد رحم $85 \times 29 \text{ mm}$ و توده کیستیک چند حفره‌ای به ابعاد $162 \times 135 \text{ mm}$ حاوی اکوی داخلی و دیواره‌هایی که در بعضی نواحی ضخیم شده بود منطبق بر آدنکس راست مشاهده شد. کلیه راست مختصری بزرگتر از حد طبیعی و دارای هیدرونفروز و ابعاد و اکوی تخمدان چپ و مثانه طبیعی بود. در KUB² حدود کلیه‌ها بزرگتر از حد طبیعی و در IVP³ هر دو کلیه تأخیر ترشح داشتند و اتساع شدید در سیستم پیلوکالیسیل و حالب‌های پروگزیمال و میانی دو طرف وجود داشت. همچنین در حالب‌های میانی دو طرف تنگی ملایم و نوک تیزی رؤیت شد. حالب دیستال دو طرف دیده نشده و اثر فشاری روی سطح فوقانی مثانه وجود داشت که باعث جابجایی آن به سمت چپ گردیده بود. سایه‌ای در لگن دیده می‌شد که تا مهره‌های L4-L5 امتداد یافته بود. در CT اسکن انجام شده کدورت هموژن با حدود مشخص در امتداد رحم با دانسیته مایع رؤیت شد. در آزمایش‌های انجام شده تومور مارکرها (CA125, α FP, β HCG) طبیعی بودند.

می‌شود با توجه به اتیولوژی آمنوره، یکی از نادرترین موارد گزارش همزمان آمنوره اولیه و اندومتريوز است که علیرغم آمنوره اولیه و عدم انسداد سیستم خروجی (اختلال اندومتر)، مبتلا به اندومتريوز شدید لگنی شده است.

گزارش مورد

بیمار دختری ۱۹ ساله، دوشیزه^۱ با آمنوره اولیه بود که در دی ماه سال ۱۳۸۲ با شکایت درد شکمی به بخش زنان بیمارستان امام رضا (ع) در مشهد مراجعه کرد. درد بیمار از یک ماه قبل آغاز شده و متناوب بود. درد با دراز کشیدن تشدید و با مسکن، مختصری کاهش می‌یافت. بیمار محل درد را در قسمت تحتانی و راست شکم با انتشار به پشت توصیف می‌کرد. وی از همان زمان متوجه توده‌ای در شکم نیز شده بود. بیمار قبلاً به علت آمنوره اولیه تحت درمان با پروژسترون تزریقی و سپس استروژن و پروژسترون خوراکی قرار گرفته بود و با وجود آن قاعده نشده بود. وی ۱۰ سال قبل به دلیل انسداد روده تحت عمل جراحی قرار گرفته بود که در بررسی آسیب‌شناسی تشخیص سل روده داده شده بود و به مدت ۷ ماه تحت درمان ضد سل قرار گرفته بود. در زمان مراجعه بیمار علایمی از سل ریوی نداشت. همینطور طی ۱۰ سال اخیر نیز سابقه بیماری یا مشکل دیگری را که حاکی از انتشار سل باشد ذکر نمی‌کرد.

در بررسی آمنوره صفات ثانویه جنسی شامل رویش موهای آگزایلا و پوبیس و رشد پستانها طبیعی بود. همینطور علایمی از هیرسوتیسم، چاقی و آکنه نداشت. آزمایشات هورمونی شامل TSH، پرولاکتین، LH و FSH در حد طبیعی و زنانه بود:

$FSH=6/7 \text{ IU/L}$, $PRL=13/7 \text{ ng/ml}$, $TSH=0/8 \text{ mIU/L}$
و $LH=10/5 \text{ IU/L}$

در مورد علت آمنوره، با توجه به مجموعه یافته‌های

2- Kidney, Uretra and Bladder

3- Intravenous Pyelogram

1- Virgin

معاینه شکم نرم، بدون دیستانسیون، و حاوی مایع فراوان بود. گزارش CT اسکن نیز مشابه سونوگرافی بود. تومور مارکرها طبیعی بودند.

بیمار مجدداً کاندید جراحی شد. در طی عمل توده بزرگ مولتی کیستیک متشکل از چسبندگی‌های پریتون حاوی مایع سرروز روشن با چسبندگی به جدار شکم از زیر دیافراگم تا لگن امتداد داشت. پس از تخلیه مایع و حذف جدار کیست، مناطق متعدد آندومتريوزی در کلدوساک خلفی و پشت لیگامان پهن مشاهده شد که از این مناطق بیوپسی برداشته شد. رحم دارای اندازه طبیعی و بدون شواهدی از خون برگشتی یا هماتومترا بود. لوله فالوپ و تخمدان راست به دلیل رزکسیون در عمل قبلی مشهود نبودند. تخمدان چپ طبیعی بود؛ ولی لوله فالوپ چپ کاملاً دفورمه بود و آناتومی فیمبریا از بین رفته بود؛ لذا برای کاهش احتمال بارداری خارج از رحم، سالپنژکتومی چپ انجام شد. در پاسخ پاتولوژی، آندومتريوز و مایع تراشودا گزارش شد.

بحث

از آنجا که آندومتريوز اغلب در سنين باروری و در خانم‌های دارای سیکل قاعدگی مشاهده می‌شود، وجود همزمان آن در یک خانم مبتلا به آمنوره اوليه بسیار نادر بوده و معمولاً به صورت گزارش مورد، معرفی می‌شود. هدف از گزارش چنین موارد نادر بیماری، توجه به مکانیسم ایجاد بیماری، تأیید مکانیسم‌های غیرمعمول آن می‌باشد. اغلب موارد گزارش شده در بیمار آمنوره اوليه، همراه با آژنزی مولرین (انسداد سیستم خروجی رحم و تجمع خون قاعدگی) بوده است که مکانیسم کاشته شدن نابجای آندومتر را تأیید می‌کنند.

برای مثال Seidel و همکاران در سال ۱۹۸۸ بیماری آندومتريوز لوله چپ، کیسه صفرا و پلور را در یک خانم ۲۹ ساله با آمنوره اوليه و آپلازی سرویکس و واژن

بیمار پس از آمادگی‌های لازم لاپاروتومی شد. جدار شکم با برش عمودی باز شد. پریتون جداری به سطح توده چسبندگی داشت که پس از باز کردن چسبندگیها یک توده بزرگ کیستیک و حاوی مایع شکلاتی رنگ به ابعاد ۲۰×۲۵cm مشاهده شد که در سمت راست رحم قرار داشته و قابل افتراق از رحم و آدنکس راست نبود. لوله و تخمدان راست به طور جداگانه مشهود نبودند. توده به روده‌ها و دیواره لگن چسبندگی داشت. پس از آسپیراسیون توده مقدار فراوانی مایع خونی قهوه‌ای رنگ خارج شد. طی جراحی دو تشخیص افتراقی "لوب فرعی رحم همراه هماتومترا، و یا آندومتريوما" مطرح شد. پس از باز کردن چسبندگی‌های اطراف، توده حذف شد. سپس برای بررسی راه خروجی خون قاعدگی، یک سوند نلاتون از قدام رحم وارد شد که خروج آن از واژن مشاهده شده و به این ترتیب باز بودن مسیر خروجی خون قاعدگی اثبات گردید. لوله و تخمدان سمت چپ نیز به علت چسبندگی فراوان در خلف لگن ثابت شده بود.

در گزارش آسیب شناسی، آندومتريوما همراه با بافت لوله و تخمدان در جدار آن گزارش شد. بیمار پس از جراحی به مدت یکسال تحت درمان با قرص‌های ضدبارداری خوراکی (OCP)^۱ مداوم قرار گرفت و سپس به دلیل مهاجرت به شهر دیگر ارتباط او با بیمارستان قطع شد. پس از حدود ۴ سال، در سال ۱۳۸۷ مجدداً به علت توده بزرگ شکمی که به طور اتفاقی در سونوگرافی گزارش شده بود مراجعه کرد. بیمار ذکر می‌کرد که در این مدت هیچگونه درمانی دریافت نکرده و همچنان آمنوره داشته است.

در سونوگرافی یک توده بزرگ مولتی کیستیک محتوی مایع با منشأ نامشخص که تمام شکم و لگن را پر کرده بود گزارش شده بود. ولی بیمار شکایتی نداشت و حال عمومی وی خوب بود و از کاهش وزن شاکی نبود. در

بیان کردند (۱۰).

همینطور Nunley و همکاران موردی از اندومتریوز لگنی را در یک خانم ۲۰ ساله مبتلا به آترزی سرویکس، آمنوره اولیه و درد لگنی ذکر کردند (۱۱). در مقابل به طور نادر، مواردی از اندومتریوز در بیماران آمنوره اولیه ذکر شده است که همانند بیمار این مقاله، خونریزی قاعدگی نداشته‌اند. بعضی از آنها به دلیل دیس‌ژنزی گنادها و به دنبال درمان هورمونی مبتلا شده بودند و در بعضی موارد حتی بدون درمان هورمونی، و یا به دلایل دیگری بجز انسداد سیستم خروجی و دیس‌ژنزی گنادها، بیماری مشاهده شده است. به هر حال عدم قاعدگی می‌تواند تأیید کننده مکانیسم‌های دیگر ایجاد اندومتریوز به جز خون برگشتی باشد.

در سال ۲۰۰۶، Lazovic و همکاران در یک خانم ۲۷ ساله مبتلا به سندرم ترنر موزائیسیم با تابلوی هورمونی یائسگی، اندومتریوز را گزارش کردند (۱۲).

در سال ۲۰۰۴، Kourounis و همکاران اندومتریوز را در یک خانم ۳۳ ساله مبتلا به دیس‌ژنزی گنادها و سندرم ترنر با آمنوره اولیه گزارش کردند (۱۳).

در سال ۲۰۰۱، Nakamura و همکاران، اندومتریوز پریتونئال را در یک خانم ۲۰ ساله با دیس‌ژنزی گنادها (به دلیل حذف قسمتی از بازوی بلند کروموزم X) که تحت درمان با استروژن و پروژسترون بود گزارش کردند (۱۴).

نتیجه‌گیری

وقوع اندومتریوز در بیمار مبتلا به آمنوره اولیه با صفات ثانویه و رشد جسمانی و آزمایشات هورمونی

طبیعی، عدم وجود هماتومترا و سیستم خروجی سالم و از طرفی سابقه سل و احتمالاً اختلال آندومتر، می‌تواند تأیید کننده این نظریه باشد که برگشت خون قاعدگی تنها دلیل بیماری اندومتریوز نیست و سایر تئوریها از جمله متاپلازی سلومی یا تئوری القاء قویاً مطرح می‌شوند. این نظریات بیان کننده تبدیل اپی‌تلیوم سلومی به بافت آندومتر، بطور خودبخود و یا در اثر محرک‌های غیراختصاصی می‌باشند. با اینحال برای اثبات قطعی این نظریات گزارش موارد بیشتری از اشکال غیرمعمول بیماری و انجام مطالعات و بررسی‌های سلولی و مولکولی بر روی این موارد غیر معمول می‌توانند کمک کننده باشند.

از طرفی در برخورد با موارد توده و یا درد مزمن لگنی در یک بیمار مبتلا به آمنوره اولیه، علیرغم بررسی‌های همه جانبه، در صورت رد کردن علل شایع، باید بیماری اندومتریوز را نیز در نظر داشت و با اقدامات مناسب تشخیصی مانند لاپاروسکوپی آنرا رد یا تأیید کرد که در صورت وجود انواع خفیف بیماری که با دارو قابل کنترل است، از عمل جراحی و انسزیون‌های بزرگ که بخصوص برای دختران جوان از نظر زیبایی قابل قبول نبوده و می‌تواند چسبندگی نیز ایجاد کند، خودداری کرد.

تشکر و قدردانی

از کلیه همکارانی که در زمینه معرفی بیمار، اقدامات تشخیصی، اعمال جراحی و پیگیری بیمار با نویسندگان مقاله همکاری نموده‌اند قدردانی می‌نماییم.

References

- 1- D' Hooghe TM, Hill JA, editors. Endometriosis. Philadelphia: Williams and Wilkins; 2007. 1137 p. (Berek JS, editor. Novak's Gynecology; vol. 29).
- 2- Speroff L, Fritz MA, editors. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 7th ed. Vol. 29, Endometriosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. 1103 p.
- 3- Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard IE. Danforth's Obstetrics and Gynecology. 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 713 p.

- 4- Canavan TP, Radosh L. Managing endometriosis. Strategies to minimize pain and damage. *Postgrad Med.* 2000;107(3):213-6, 222-4.
- 5- Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003;16(3 Suppl):S3-11.
- 6- Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;955:11-22.
- 7- Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis: diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003;16(3 Suppl):s3-11.
- 8- Edmonds DK, Dewhurst J. Dewhurst's textbook of obstetrics and gynaecology for postgraduates. 6th rev.ed. London: Wiley-Blackwell; 1999. 420 p.
- 9- Hesla JS, Rock JA, editors. Endometriosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. 438 p.
- Rock J.A, Jones H.W, editors. TeLinde's Operative Gynecology; vol. 29).
- 10- Seidel G, Gräbner D. [Generalized endometriosis]. *Zentralbl Gynakol.* 1988;110(7):465-8. German.
- 11- Nunley WC Jr, Kitchin JD 3rd. Congenital atresia of the uterine cervix with pelvic endometriosis. *Arch Surg.* 1980;115(6):757-8.
- 12- Lazovic G, Spremovic S, Cmiljic I, Vilendacic Z, Milicevic S. Endometriosis in a woman with mosaic Turner's syndrome: case report. *Int J Fertil Womens Med.* 2006;51(4):160-2.
- 13- Kourounis G, Fotopoulos A, Decavalas G, Michail G. Endometriosis and ovarian dysgenesis: a case report. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2004;31(4):311-2.
- 14- Nakamura Y, Suehiro Y, Sugino N, Sasaki K, Kato H. A case of 46,X,der(X)(pter-->q21::p21-->pter) with gonadal dysgenesis, tall stature, and endometriosis. *Fertil Steril.* 2001;75(6):1224-5.