

Lek. Milena Skibińska, <https://orcid.org/0000-0003-2750-4893>

Studium Doktoranckie, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Dr n. med. Radosław Bernard Maksym, <https://orcid.org/0000-0003-2584-6734>

Zakład Zdrowia Prokreacyjnego, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego

Podłoże autoimmunologiczne rozwoju endometriozy

The autoimmune basis of the development of endometriosis

<https://doi.org/10.34766/fetr.v43i3.315>

Abstrakt: Endometrioza jest przewlekłym zaburzeniem ginekologicznym, które dotyka 2-10% kobiet w wieku rozrodczym. Pomimo wielu lat badań patogeneza endometriozy nie jest do końca wyjaśniona, a z leczenie endometriozy wiąże się z licznymi kontrowersjami. Endometrioza występuje rodzinnie i asocjuje z innymi chorobami. W grupie pacjentek chorujących na endometriozę odnotowuje się znacznie podwyższoną zapadalność na choroby autoimmunologiczne oraz celiakię, często przebiegającą w sposób skąpoobjawowy lub stwierdza się jedynie genetyczną do niej skłonność. Udowodniono współwystępowanie, a czasem wielokrotnie zwiększone ryzyko zapadalności na endometriozę u pacjentek z toczeniem układowym, zespołem Sjogrena, reumatoidalnym zapaleniem stawów, autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, stwardnieniem rozsianym, chorobą Addisona i nieswoistymi zapaleniami jelit. Chociaż nie ma przekonujących danych o możliwym mechanizmie przyczynowo- skutkowym łączącym te patologie z endometriozą lub o wspólnej przyczynie leżącej u podłoża tych zaburzeń to jednak postuluje się że dysregulacja immunologiczna ma związek z wytwarzaniem się niszy immunologicznej pozwalającej na powstawanie i progresję zmian typowych dla endometriozy. Diagnozując i lecząc pacjentki z endometriozą nie należy zapominać o spektrum chorób towarzyszących, spośród których część jest ciężkimi schorzeniami prowadzącymi do licznych powikłań.

Słowa kluczowe: Endometrioza, choroby autoimmunologiczne, celiakia

Abstract: Endometriosis is a chronic gynecological disorder that affects 2-10% of women of childbearing age. Despite many years of research, the pathogenesis of endometriosis is not fully understood, and the treatment of endometriosis is associated with numerous controversies. Endometriosis runs in families and is associated with other diseases. In the group of patients suffering from endometriosis, there is a significantly increased incidence of autoimmune diseases and celiac disease, which is often only mildly symptomatic or only genetically prone to it. The coexistence and sometimes multiple increased risk of endometriosis has been proven in patients with systemic lupus, Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis, autoimmune thyroiditis, multiple sclerosis, Addison's disease, and inflammatory bowel disease. Although there is no convincing data on a possible causal mechanism linking these pathologies with endometriosis or on a common cause underlying these disorders, it is postulated that immune dysregulation is associated with the formation of an immune niche that allows the formation and progression of lesions typical of endometriosis. When diagnosing and treating patients with endometriosis, one should not forget about the spectrum of comorbidities, some of which are serious diseases leading to numerous complications.

Keywords: endometriosis, autoimmune disorders, celiac disease

1. Etiopatogeneza endometriozy w kontekście chorób autoimmunologicznych

Endometrioza jest przewlekłym i nienowotworowym zaburzeniem ginekologicznym, które dotyka 2-10% kobiet w wieku rozrodczym, a jej objawy i powikłania mogą rozciągać się na okres pomenopauzalny. Pomimo wielu przeprowadzonych badań patogeneza endometriozy nie jest do końca wyjaśniona. Obecnie uważa się, że na rozwój endometriozy mają wpływ zarówno czynniki dziedziczne jak i wpływ środowiska oraz procesów wtórnie indukowanych przez ogniska endometriozy. Pomimo działania wielu czynników, uważa się, że pojawienie się ektopowych implantów endometrium w jamie otrzewnej możliwe jest dzięki zaburzeniom immunologicznym, które umożliwiają przeżycie nieprawidłowej tkanki, która w naturalny sposób byłaby wyeliminowana. Pojawienie się implantów sprzyja wzrostowi stresu oksydacyjnego i stopniowemu rozwojowi zapalenia. Makrofagi obecne w otrzewnej wytwarzają czynniki wzrostu i angiogenezy, a także cytokiny zapalne, które mogą być odpowiedzialne za utrzymanie zaburzeń i upośledzenie funkcji rozrodczych (Maksym i Baranowski, 2020).

W związku z tym endometrioza uważana za przewlekłą chorobę zapalną, w której stan zapalny nie ogranicza się do jamy otrzewnej, ale rozprzestrzenia się na poziom ogólnoustrojowy o czym mogą świadczyć podwyższone poziomy niespecyficznych markerów jak CA-125 oraz CRP w surowicy. Dokładniejsze badania mogą wykazać znacznie więcej subtelnych deregulacji immunologicznych. Endometrioza w ten sposób spełnia wiele kryteriów klasyfikacyjnych dla choroby autoimmunologicznej. W jej przebiegu ma miejsce aktywacja poliklonalnych limfocytów B, nieprawidłowości funkcjonowania limfocytów T i B, upośledzona apoptoza, uszkodzenie tkanek wielu narządów (Shiges i in., 2019).

W grupie pacjentek chorujących na endometriozę odnotowuje się znacznie podwyższoną zapadalność na choroby autoimmunologiczne oraz celiakię, często przebiegającą w sposób utajony lub stwierdza się jedynie genetyczną do niej predyspozycję. Celiakię można w tym kontekście traktować jako chorobę ze spektrum chorób autoimmunologicznych, gdyż zaburzona odpowiedź immunologiczna prowokowana glutenem, prowadzi ostatecznie do destrukcji własnych tkanek. Udowodniono wielokrotnie większe współwystępowanie endometriozy z toczniem układowym, zespołem Sjogrena, reumatoidalnym zapaleniem stawów, autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy, stwardnieniem rozsianym, chorobą Addisona i nieswoistymi zapaleniami jelit. Chociaż nie ma przekonujących danych o możliwym mechanizmie przyczynowo-skutkowym łączącym te patologie z endometriozą lub o wspólnej przyczynie leżącej u podłoża tych zaburzeń to jednak postuluje się, że zaburzona regulacja immunologiczna ma związek z wytwarzaniem się niszy immunologicznej pozwalającej na powstawanie i progresję zmian typowych dla endometriozy (Maksym i Baranowski, 2020; Shiges i in., 2019).

W badaniu retrospektywnym, przeprowadzonym w 2019 roku przez Porpora i wsp. (2019), oceniono częstość występowania chorób autoimmunologicznych u 148 pacjentek z endometriozą obejmuje sto czterdzieści osiem kobiet z endometriozą i porównano z częstością u 150 kobiet w grupie kontrolnej. Różnice w chorobowości były ewidentne. W grupie przypadków nieswoiste zapalenie jelit dotknęło pięciu pacjentek, a choroby nie obserwowano w grupie kontrolnej ($p = 0,07$). SLE stwierdzono u ośmiu pacjentek w grupie przypadków, podczas gdy tylko jeden stwierdzono w grupie kontrolnej ($p = 0,01$). Piętnaście kobiet w grupie przypadków cierpiało na celiakię, podczas gdy choroba była obecna tylko u jednej kobiety w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$). Stwierdzono także istotną korelację między endometriozą a autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy: 80 pacjentów z endometriozą miało choroby tarczycy w porównaniu z 14 pacjentami w grupie kontrolnej ($p < 0,0001$). Tak wysoka akumulacja i znamienność statystyczna nie może być dziełem przypadku, lecz wskazuje na wspólne mechanizmy patogenetyczne (tamże).

2. Endometrioza a autoimmunologiczne zaburzenia tarczycy

Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, jako jedna z najczęstszych chorób autoimmunizacyjnych, od dawna jest wiązana z endometriozą, a mechanizm łączący obie patologie pozostaje nadal nieznany. W badaniu przeprowadzonym w 2019 roku, Peyneau i wsp. (2019) wykazali, że metabolizm hormonów tarczycy ulega zmianie w komórkach endometriotycznych. In vitro ujawniono proliferacyjne i proksydacyjne role hormonów tarczycy w komórkach endometriotycznych. Ponad to udział żeńskich hormonów płciowych musi mieć pewne znaczenie, gdyż do autoimmunizacji dochodzi głównie u młodych kobiet. W przeprowadzonej retrospektywnie analizie pacjentki z endometriozą cierpiące na zaburzenia tarczycy wykazywały bardziej przewlekły ból miednicy, z cięższym przebiegiem klinicznym, niż pacjentki bez zaburzeń czynności tarczycy. Większość pacjentów z endometriozą z zaburzeniami czynności tarczycy cierpiało na zapalenie tarczycy Hashimoto i była odpowiednio leczona suplementacją hormonów tarczycy. Należy pamiętać, że obecność autoprzeciwciał wobec tkanki tarczycy wiąże się z zaburzeniami płodności i powołaniami ciąży, niezależnie od poziomu wyrównania funkcji tarczycy (tamże).

3. Związki endometriozy z nadwrażliwością na gluten

Związek występowania celiakii u pacjentek z endometriozą pozostaje nadal niejasny. Celiakia jest przewlekłą chorobą autoimmunologiczną wywoływaną ekspozycją na gluten. Charakteryzuje się różnego stopnia zanikiem kosmków jelitowych, rozrostem komórek krypt i zwiększeniem ilości limfocytów śród nabłonkowych. Gluten indukuje zarówno

wrodzoną jak i adaptacyjną odpowiedź immunologiczną. Celiakia jest chorobą, która często współwystępuje z innymi chorobami przewodu pokarmowego, pozajelitowymi, szczególnie autoimmunologicznymi: cukrzyca typu 1, autimmunologiczne choroby tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów, zespół Sjogrena. Obecnie wiadomo, że poza predyspozycją genetyczną do rozwinięcia się spektrum objawów celiaki, konieczny jest udział czynników środowiskowych. U wielu pacjentów pomimo nieprawidłowej immunizacji, odpowiedź zapalna jest w pewnym stopniu ograniczana, a choroba toczy się w sposób ukryty, uniemożliwiając postawienie rozpoznania klinicznego. U części objawy mogą być niezauważone lub manifestować się jedynie w określonych okolicznościach, np.: ograniczenie płodności można stwierdzić jedynie w razie starań o ciążę. W ostatnich latach ukazało się kilka badań wskazujących na potencjalny związek między występowaniem endometriozy a rozpowszechnieniem celiakii ze względu na występowanie w obu tych jednostkach chorobowych przewlekłego stanu zapalnego. Celiakia jest chorobą, w której występuje nieprawidłowa odpowiedź limfocytów T na gluten. Jest ona silnie związana z niektórymi genami HLA klasy II, w szczególności z homozygotycznością haplotypu HLA DQ2. Również stan heterozygotyczności dla tego haplotypu związany z obecnością DQ2, DQ7 lub DQ8 powoduje zwiększone ryzyko celiakii. Obecność zapalenia jelit, wynikającego z odpowiedzi immunologicznej wraz z nieprawidłową przepuszczalnością jelit, a w konsekwencji zwiększoną ekspozycją na antygen i wytwarzaniem autoantygenów może również być odpowiedzialna za powiązanie celiakii z innymi chorobami autoimmunologicznymi. Wiele autoantygenów jest przetwarzanych i prezentowanych przez komórki prezentujące antygeny limfocytom T z powodu przedłużającego się zapalenia jelit (Mormile i Vittori, 2013).

W przeprowadzonym we Włoszech w 2014 roku badaniu oceniającym występowanie celiakii, stwierdzono zwiększoną prawie trzykrotnie częstość występowania tej choroby wśród pacjentek z endometriozą w porównaniu z grupą kontrolną (2,2% w porównaniu z 0,8% w grupie kontrolnej) (Santoro i in., 2014). Ze względu na niski koszt badań genetycznych w kierunku predyspozycji do celiaki, traktowanie pacjentek z endometriozą jako grupy ryzyka nadwrażliwości na gluten i wykonywanie badań przesiewowych wydaje się rozsądną opcją, która może w wielu przypadkach pozwolić na postępowanie przyczynowe.

4. Endometrioza u pacjentów z chorobami reumatycznymi

Zaobserwowano statystyczny związek pomiędzy endometriozą a chorobami zapalnymi tkanki łącznej. Laparoskopowo potwierdzona endometrioza była istotnie związana z późniejszą diagnozą toczenia rumieniowatego układowego (SLE) (HR = 2,03; CI 1,17 do 3,51) oraz reumatoidalnego zapalenia stawów (RZS) (HR = 1,41; CI 1,05 do 1,89)

(Harris i in., 2016a). Istnieją koncepcje sugerujące, że endometrioza może być czynnikiem ryzyka lub mieć wspólny patomechanizm z rozwojem SLE. Konieczne są dalsze badania pozwalające udokumentować związek między tymi chorobami oraz zależność między czasem trwania i ciężkością obu tych chorób oraz możliwe implikacje kliniczne (Harris i in., 2016b).

5. Endometrioza i stwardnienie rozsiane

Pacjentki z endometriozą wydają się być również bardziej narażone na rozwój stwardnienia rozsianego. Mechanizmy molekularne odpowiedzialne za współwystępowanie obu tych chorób nadal są badane. Postuluje się, że rozwój stwardnienia rozsianego może być związany z nieprawidłową immunologiczną reakcją krzyżową wobec epitopów w układzie nerwowym. Przewlekły stan zapalny utrzymywany przez endometriozę mógłby pełnić rolę czynnika immunomodulującego, prowadzącego do odpowiedzi odpornościową na niewłaściwe tory (Katiyar i in., 2018).

Chociaż stwardnienie rozsiane i endometrioza są wyraźnie różne pod względem fenotypu, wydaje się, że charakteryzują się one wspólnym tłem autoimmunologicznym, prowadzącym zarówno do ustalenia endometriozy, jak i możliwego zwiększonego ryzyka rozwoju stwardnienia rozsianego u kobiet z endometriozą. Cechą wspólną tych chorób jest aktywacja makrofagów ze zwiększoną produkcją IFN- γ połączoną z wyższą aktywnością Th1. Postuluje się aktywne monitorowanie pacjentek z endometriozą, celem wczesnego wykrycia rozwijającego się stwardnienia rozsianego (Mormile i Vittori, 2014).

Podsumowanie

Współwystępowanie endometriozy z chorobami o podłożu autoimmunologicznym jest dobrze udokumentowanym faktem naukowym. Zjawisko to powinno być brane pod uwagę podczas poszukiwania przyczyny zaburzeń płodności u pacjentek dotkniętych tą chorobą. Dodatkowe obciążenia pacjentek mogą być istotną przyczyną występowania u nich zaburzeń płodności. Z drugiej strony wiele spośród chorób współtowarzyszących endometriozie, może mieć równie ciężki przebieg i prowadzić do znacznego upośledzenia zdrowia. W wyniku niezauważonego lub bagatelizowanego rozwoju chorób o podłożu immunologicznym może niejednokrotnie dochodzić do zagrożenia zdrowia i życia. O możliwości a nawet znacznym prawdopodobieństwie ich rozwoju nie powinno się nigdy zapominać w diagnostyce różnicowej objawów endometriozy i w długoletnim nadzorze nad pacjentkami (Maksym i Baranowski, 2020). Dokładne prześledzenie mechanizmów stojących za wspólnym rozwojem chorób, może być użyteczne w opracowaniu strategii terapeutycznych o wspólnym punkcie uchwytu.

Bibliografia:

- Harris, H.R., Costenbader K.H., Mu, F., et al. (2016a). Endometriosis and the risks of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in the Nurses' Health Study II. *Annals of the Rheumatic Diseases* 75 (7), 1279-1284. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-207704>.
- Harris, H.R., Simard, J.F., Arkema, E.V. (2016b). Endometriosis and systemic lupus erythematosus: a population-based case-control study, *Lupus*, 25 (9),1045-1049. <https://doi.org/10.1177/0961203316631635>.
- Katiyar, A., Sharma, S., Singh, T.P., Kaur, P. (2018). Identification of Shared Molecular Signatures Indicate the Susceptibility of Endometriosis to Multiple Sclerosis, *Frontiers in Genetics*, 9, 42. <https://doi.org/10.3389/fgene.2018.00042>
- Peyneau, M., Kavian, N., Chouzenoux S., i in. (2019). Role of thyroid dysimmunity and thyroid hormones in endometriosis, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116 (24), 11894-11899. <https://doi.org/10.1073/pnas.1820469116>.
- Porpora, M.G., Scaramuzzino, S., Sangiuliano, C., Piacenti, I., Bonanni, V., Piccioni, M.G., Benedetti, Panici, P.L. (2019). High prevalence of autoimmune diseases in women with endometriosis: a case-control study, *Gynecological Endocrinology*, 36 (4), 356-359. <https://doi.org/10.1080/09513590.2019.1655727>.
- Maksym, R., Baranowski, W. (2020). Etiopatogeneza endometriozy - geny czy środowisko? (w:) W. Baranowski (red.), *Standardy diagnostyki i leczenia endometriozy - Monografia Ginekologia po Dyplomie*, 5-10, Warszawa: Medical Tribune Polska.
- Mormile, R., Vittori, G. (2013). Celiac disease and endometriosis: what is the nexus? *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 288 (6), 1197-1198. <https://doi.org/10.1007/s00404-013-2928-3>.
- Mormile, R., Vittori, G. (2014). Endometriosis and susceptibility to multiple sclerosis: is there any absolute truth? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 179, 253. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.04.044>.
- Santoro, L., Campo, S., D'Onofrio F., i in. (2014). Looking for celiac disease in Italian women with endometriosis: a case control study, *BioMed Research International*, 236821. <https://doi.org/10.1155/2014/236821>.
- Shigeshi, N., Kvaskoff, M., Kirtley S., i in. (2019). The association between endometriosis and autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis, *Human Reproduction Update*, 25 (4), 486-503. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmz014>.