

11. A női nemi szervek betegségei II.

UTERUS CORPUS

ENDOMETRITIS

Az endometrium relative rezisztens infekcióra.

Acute endometritis

Szülés vagy vetélés után jelentkezik.

Predisponáló tényező általában a terhességi residuum visszamaradása.

A terhességi residuum eltávolítása curettage révén azonnali remissziót eredményez.

Chronicus endometritis

- Chronicus gonorrhea okozta kismencedencei betegséghez társultan
- Tuberculosis, granulomatosus gyulladás – forrás: tuberculosus salpingitis drenálása
- Intrauterin fogamzásgátló eszközök (IUDs)
- Spontán, nyilvánvaló ok nélkül (15%)
- *Szövettan*: irregularisan proliferáló endometrialis mirigyek és mononuclearis sejtes infiltratum plasmasejtekkel

Klinikai jellemzők:

Láz, hasi fájdalom, menstruatios rendellenesség képében jelentkezik.

A méhkört károsodásának, hegesedésének következményeként fokozott az infertilitás, ectopiás terhesség kockázata.

ADENOMYOSIS

- Az endometrium basalis rétege a myometriumba terjed
- Az izomkötegek között endometrialis típusú stroma (CD10+) és/ mirigyek, vagy mindkettő
- Cyclussal kapcsolatos vérzés az endometrialis szigeteken ritka, mivel a basalis réteg nem funkcionális

Klinikailag: kifejezett esetekben menorrhagia, kismencedencei fájdalom a menstruációt megelőzően.

ENDOMETRIOSIS

- Endometriosis lényegesen jelentősebb, mint az adenomyosis mivel gyakran infertilitást, kismencedencei fájdalmat és egyéb problémákat okoz.

Pathogenesis:

- Gyakran többgócú.
- Funkcionáló méhnyálkahártya szövetből álló góccok megjelenése az ovariumban, kismencedencében, kevésbé gyakran egyéb abdominális helyeken, ritkán nyirokcsomó, tüdő

A keletkezés elméletei (egymást nem kizáróan):

- Regurgitációs elmélet: a menstruatios folyadék tubán keresztül visszafolyik és megtapad.
- Metaplasticus elmélet: a coelomahám képes endometrialis szöveté differenciálódni.
- Vascularis vagy lymphaticus disseminatio elmélete: ez az extrapelvicus és nyirokcsomói implantációt magyarázná.
- Össejt elmélet: csontvelőből származó össejtek endometrialis szövet irányú differenciációja

Az endometriális szövet nemcsak rendellenes helyen van, de kóros is; emelkedett a gyulladásos mediátorok szintje → fokozott az ösztrogén produkció (stromalis sejtek) → ami fokozza az endometrium szövet túlélését és fennmaradását idegen helyen

Macro:

- Csaknem mindig functionális endometriumot tartalmaz, amiben ciklikus vérzés alakul ki.
- A felhalmozódó vér miatt a góc kékes-vörös illetve sárgás-barna.
- Az ovariumokban nagy vérral telt cystákat: ún. csokoládé cystát képezhet. A szivárgó vér kiterjedt medencei fibrosist eredményezhet.

Micro:

- Endometrialis mirigyek és stroma továbbá haemosiderin rendellenes helyen, pl ovarium

Klinikai jellemzők:

A manifestatio a góccok lokalizációjától függ.

- Pelvicus hegesedés gyakran fájdalmat, sterilitást okoz.
- Intrapelvicus vérzés, súlyos dysmenorrhoea eredményezhet

ENDOMETRIUM HYPERPLASIA

Endometrialis mirigyek fokozott proliferációja a stromához képest.

Okai tényezők: relatív ösztrogén túlsúly progeszteronhoz képest, ami jelentős és elhúzódó.

11. A női nemi szervek betegségei II.

- Anovulatio, pl menopausa körül
- Elhúzódó ösztrogén bevitel
- Ösztrogént termelő ovarium léziók

Típusok (continuumot alkotva):

- Egyszerű hyperplasia (cysticus mirigyek)
- Complex hyperplasia a mirigyek szerkezeti torlódásával atypia nélkül („back-to-back” mirigyek)
- Complex hyperplasia cellularis atypiával
- Új nomenklatura: EIN: endometrialis intraepithelialis neoplasia

Klinikailag:

- Rendellenes méhvérvzés
- Idővel endometrium carcinoma alakulhat ki, rizikója a cytologiai atypia fokával párhuzamosan fokozódik
- Kontroll, betegkövetés, szükség esetén curettage, biopszia a progresszió meghatározására!

Adenocarcinoma kialakulásának kockázata:

- Atypusos hyperplasia: 20-25%

A hyperplasiák endometrialis carcinomává történő átlakulásának folyamatában számos kulcsfontosságú lépés egyike a *PTEN* mutatio.

ENDOMETRIUM DAGANATOK

Legkorábbi tünet méhvérvzés

ENDOMETRIALIS POLYPOK

Macro:

- Szesszilis vagy kocsányos léziók

Klinikai jellemzők:

- Leggyakoribb menopausa táján, méhvérvzést okoz, nagyon ritkán carcinoma alakulhat ki benne

ENDOMETRIALIS CARCINOMA

Epidemiologia és pathogenesis:

A klinikai és molekuláris vizsgálatok alapján két különböző típus:

Endometrioid carcinoma

Serosus carcinoma

Endometrioid carcinoma

Gyakran endometrialis hyperplasia talaján alakul ki.

Emlőcarcinoma gyakoribb endometrialis carcinomában szenvedő nőkben (és vice versa).

Mutációk „mismatch repair” génekben” és *PTEN* tumor suppresszor génben.

Rizikó faktorok:

- Obesitás: fokozott ösztrogén szintézis a zsír depokban az adrenális és ovariális precursorokból
- Diabetes
- Hypertensio
- Infertilitás: nullipara nők esetében gyakoriak az anovulatio ciklusok
- Elhúzódó szubsztitúciós ösztrogén terapia
- Ösztrogént termelő ovarium daganatok

Macro:

- Infiltratív
- Exophyticus

Micro: endometrialis mirigyekre emlékeztet

Serosus carcinoma

- Idősebb nőkben alakul ki
- Általában endometrialis atrophíával társul
- TP53 gén mutáció
- Agresszív viselkedés

Makroszkópia: a daganatok nagyok, tömegesek és mélyen invazívak.

11. A női nemi szervek betegségei II.

Szövetten: papilláris vagy glanduláris növekedési mintázat, kifejezett cellularis atypia.

Klinikai jellemzők mindkét típusra:

- Lokális terjedés: beszűri a méhtest falát, méh körüli struktúrákat
- Metastasis a regionális nyirokcsomókba, távoli áttét tüdőbe, májba

A betegek méhvérvzés tüneteivel jelentkeznek. A stádium a legfontosabb meghatározó tényező mindkét tumor esetében. A serosus tumorok gyakrabban jelentkeznek méhen kívüli terjedéssel emiatt az endometroid carcinomáknál rosszabb a prognózisuk.

A MYOMETRIUM DAGANATAI

LEIOMYOMA

- Simaizomsejtek jóindulatú daganata
- A nők leggyakoribb jóindulatú daganata
- Reprodukív szakban a nők csaknem felében előfordul
- Ösztrogén stimulálja a növekedést, postmenopausálisan zsugorodnak

Macro:

Élesen körülírt, tömött szürkésfehér daganat, a metszlap örvényszerű.
Gyakran multiplex.
A menopausa után kollagén rostokban gazdaggá válik, el is meszesedhet

Micro:

- Simaizomsejtek örvényszerű kötegei, gyakran degeneratív jelenségek

Klinikai jellemzők:

- Lehet teljesen tünetmentes
- Jelentkezhet menorrhagiával, vagy kismencedei terime vagy infertilitás képében.
- Nincs malignus transformatio

LEIOMYOSARCOMA

Rosszindulatú simaizomdaganat.
Gyakran postmenopausalis nőkben

Macro: puha, bevérzett necroticus tumor

Micro: necrosis, cellularis atypia és mitoticus aktivitás

Klinikai jellemzők:

- A myometrium mesenchymalis sejtjeiből direkt módon alakul ki, nem leiomyoma talaján
- Csaknem mindig soliter
- Eltávolítást követő recidiva, távoli áttétképződés (tüdő), gyakori
- Minél anaplasticusabb a tumor, annál rosszabb a kimenetele

OVARIUMOK

NEM DANATOS OVARIUM BETEGSÉGEK

Follicularis és lutealis cysta

- Gyakori
- Még nem repedt Graaf tüszőkből erednek
- Általában multiplexek, subcorticalisak, serosus folyadékkal teltek
- Belsőfelülete: granulosa vagy lutealis sejtekkel bélelt
- Ritkán rupturálhat: intraperitonealis vérzés, acut has

Polycystás ovariumok: Stein-Leventhal syndroma

Pathogenesis, fő biokémiai eltérések:

- Excesszív androgen termelés ami ösztrogén hormonná alakul a perifériás zsírdépkban, → gátolja az FSH szekréciót
- Magas luteinizáló hormon szint (LH)
- Alacsony folliculus stimuláló hormon szint (FSH)

Az excessiv ovarialis androgen secretio alapja nem ismert.

11. A női nemi szervek betegségei II.

Macro: ovariumok megnagyobbodtak, sok subcorticalis cysta

Micro: corticalis stromalis fibrosis + sok follicularis cysta, nincs sárgatest

Klinikai tünetek:

- Általában fiatal nőkben menarche után, oligomenorrhea, hirsutismus, infertilitas esetenként obesitas.

OVARIUM DAGANATOK

A daganatok eredhetnek 1) felszíni (coelomás) epitheliumból, **2)** totipotens csírasejtekből, **3)** multipotens ivarléc (sex cord)-stroma sejtekből

FELSZÍNI HÁMDAGANATOK

Biológiai viselkedés szerinti csoportok:

- benignus: cystadenoma
- „borderline” tumor alacsony malignus potenciál jellemzi
- malignus: cystadenocarcinoma

Szöveti típus szerinti csoportok: serosus, mucinosus és endometrioid tumorok.

Az összes ovarium carcinoma 90%-a malignus felszíni hámeredetű daganat típus.

Fontos kockázati tényezők:

- Nulliparitás
- Családi anamnézis és örökletes mutációk: familiáris; *BRCA1* és *BRCA2* tumor suppresszor gének familiáris mutációi, amelyek örökletes emlőrákkal is kapcsolatban vannak.

SEROSUS TUMOROK

Serosus cystadenoma

- 25%-a kétoldali
- Belfelülete síma
- Serosai felszín sima, fénylő,
- Egyrétegű típusos ciliaris hengerhám vagy secretoros hengerhám béleli
- Papillaris képződmények, gyakoriak a psammoma testek a papillák csúcsában

Borderline serosus tumor, alacsony malignus potenciál jellemzi

- Nincs érdemleges stroma invasio

Serosus cystadenocarcinoma

- 66%-a kétoldali
- Belfelszín egyenetlen, papillaris, solid területeket tartalmazhat
- Serosai felszínén nodularis egyenetlenség jelzi, hogy a tumor áttört a serosán
- Complex, többretegű papillaris képződmények
- A bélelő hám citológailag atypusos
- A stromát infiltrálja

Típusai:

- Low-grade serosus carcinoma
- High-grade serosus carcinoma

A low-grade serous carcinomák, amelyek benignus vagy borderline elváltozásokból erednek, lassan progrediálnak és *KRAS*, *BRAF*, vagy *ERBB2* mutációkkal társulnak.

A high-grade serous carcinomák gyorsan fejlődnek ki, és többségükben *TP53* mutáció van.

Terjedés:

- Jellemző a közvetlen terjedés a medencén belül, peritonealis disseminatio, **carcinosis peritonei**
- Gyakori a regionalis nyirokcsomó áttét
- Távoli áttétek nem gyakoriak: tüdő, máj

Prognózis rossz, függ a diagnózis időpontjában meghatározott stádiumtól.

MUCINOSUS TUMOROK

Serosus tumorokhoz hasonlítva különbség:

- Többségük benignus mucinosus cystadenoma (80%)
- Az epithelium nyákterhermelő hengerhám

11. A női nemi szervek betegségei II.

- A cysta tartalom mucinosus
- A malignus daganatok csak 20%-a bilateralis

Pseudomyxoma peritonei: mucinosus cystadenocarcinoma vagy alacsony malignus potenciállal rendelkező carcinoma rupturája okozza. A peritonealis ürt nyák tölti ki és multiplex tumor implantatumok vannak a serosalis felszínen.

ENDOMETRIOID TUMOROK

- A cystát endometriumra emlékeztető hám béleli
- *Általában malignusak*, de van benignus és borderline forma is
- Bilateralisak 30%-ban
- A betegek 15-30%-ában egyidejű endometrialis carcinoma

Az endometrium endometrialis típusú carcinomájához hasonlóan, az ovarium endometrioid carcinomáiban *PTEN* tumor suppresszor gén mutáció van.

CSÍRASEJTES DAGANATOK, TERATOMA

Leggyakoribb, a benignus érett teratoma
Dermoid cysta

Ritkán, here csírasejtes daganataihoz hasonlóan

Dysgerminoma (herében kialakuló seminomának megfelelő)
Embryonalis carcinoma
Choriocarcinoma
Szikzacskó carcinoma (yolk sac tumor)

DERMOID CYSTA

- Totipotens csírasejtek ectodermalis differentiatiója
- A cystát bőrfájlékos elemekben gazdag epidermis béleli neve innen ered: **dermoid cysta**
- Többségükben fiatal nők
- A cystát faggyúval keveredett haj tölti ki
- A falban dombszerű előemelkedés, amelyből fog emelkedik elő, csont, porc, bronchialis vagy gastrointestinalis epithelium is lehet benne
- Ritkán malignus transformation jön létre, laphámrák

SEX CORD-STROMALIS TUMOROK

Sertoli, Leydig, vagy ovariális stromalis sejtes differenciációt mutathatnak. A differenciáció függvényében ösztrogént vagy androgént termelhetnek.

Granulosa sejtes tumorok:

- Kétharmaduk postmenopausalis nőkben
- Potenciálisan malignusak

Klinikai jellemzők:

- *Nagy mennyiségű ösztrogént képesek termelni!*
- Következmény: korai nemi fejlődés, endometrialis hyperplasia, endometrial carcinomára hajlamosít.

ÁTTÉTI DAGANATOK

- Abdominális és emlő tumorok esetében gyakori az ovárium áttét.
- **Krukenberg tumor:** kétoldali áttéti ovárium daganat
primer tumor: gyomor, carcinoma sigillocelulare

TERHESSÉG PATHOLÓGIÁJA

PLACENTA GYULLADÁS ÉS INFECTIO

Két útvonal:

1. Ascendáló infectio a szülőcsatornán keresztül

- Leggyakoribb bacteriumok, Mycoplasma, Candida okozzák
- Koraszülést, magzatburok időelőtti megrepedését okozhatja
- Chorioamnionitis: chorioamnionban leukocytá infiltratio, vizenyő és congestio
- az infectio köldökzsinórt, placenta villusokat is érintheti

2. Haematogen terjedés, ritka

11. A női nemi szervek betegségei II.

Szövettanilag a villusok érintettek leggyakrabban (villitis).

Kóroki tényezők:

- syphilis
- tuberculosis
- listeriosis
- toxoplasmosis
- viralis infectiok (rubeola, cytomegalovirus, HSV)

ECTOPIAS TERHESSÉG

A megtermékenyített petesejt normális uterus lokalizáción kívüli implantációja, a terhességek 1%-ában fordul elő..

Típusai:

- tubális terhesség (az esetek 90%)
- ovarium
- hasüreg
- tuba intrauterin része (interstitialis terhesség)

Általában:

- Ectopiás terhességben az embrio korai fejlődése meglehetősen normális, placenta, amnionzsák és decidualis elváltozások jönnek létre.
- Abdominalis terhesség alkalmanként kihordható a szülés terminusáig.

Tubális terhesség

Predisponáló faktorok: bármi ami az ovum haladását akadályozza

- Chronicus salpingitis (az esetek fele)
- Intrauterin tumorok
- Endometriosis
- Nincs kimutatható anatómiai ok az esetek felében

DG:

- Emelkedett hCG szint az intrauterin terhességhez hasonló, de emelkedés hiánya nem kizáró ok.
- Curettage: deciduális átalakulás Areas-Stella reactio az endometrialis mirigyekben. Chorialis elemek hiánya.

Morfológia: a tuba körülírt tágulata (d=3-4 cm), a lumenben véralvadék, amiben placenta és magzati elemek láthatók. A szövettani diagnózishoz chorionbolyhok kimutatása szükséges.

Klinikum:

- A falat involváló placenta intratubális vérzést (haematosalpinx) okoz → megrepedhet → haemoperitoneum.
- Az ectopiás terhesség **rupturája**: katasztrofális következménnyel járhat, azonnali műtét.

TERHESSÉGI TROPHOBLAST BETEGSÉGEK

A gestatio trophoblast betegségek tumorszerű léziók és tumorok spektruma, amelyeket trophoblast proliferatio jellemez.

MOLA HYDATIDOSA:

Két típusa van, rendellenes megtermékenyítés eredményezi.

Típusok:

Komplett mola

- Nincs magzati elem
- Az összes chorionbolyh kóros
- Diploid (46,XX >46,XY)

Parciális mola

Van magzati elem
A chorionbolyhok egy része ép
Triploid

Macro: a méhtest üregét szőlőfürtszerű áttetsző cysticus képletek, chorion bolyhok töltik ki.

Micro:

11. A női nemi szervek betegségei II.

- Komplet mola: chorion bolyhok hydropicus duzzanata, vascularisatio hiánya + cytotrophoblastok és syncytialis trophoblastok proliferatioja. Az összes bolyhot érinti.
- Parciális mola: a chorionbolyhok csak egy részét érinti, a trophoblast proliferatio gócos és enyhébb.

Klinikum:

Sokkal gyakoribb 20 éves kor előtt és 40 éves kor után. Fájdalmatlan hüvelyi vérzés képében jelentkezhet, 12-14 héttel a fogamzást követően. Az uterus a terhesség időpontjához képest nagyobb lehet, nincs magzati elem, szívhang, a hCG szintek emelkedettek.

Klinikai lefolyás:

- Komplet mola invasivvá válik: 10%
- Carcinoma jön létre: 2-3%
- Partialis mola talaján csak ritkán choriocarcinoma
- Se HCG szint ellenőrzés rámutathat az incomplett eltávolításra más szövődmény kialakulására
- Chemoterapia csaknem mindig eredményes

INVASIV MOLA

- Hydropicus bolyhok mélyen penetrálnak a méhfalba, rupturát és életveszélyes vérzést okozhat,
- A hydropicus bolyhok embolizálhatnak, tüdő, agy, de ezek nem valódi áttétek, spontán regrediálhatnak
-

Klinikai lefolyás: perzisztáló emelkedett se hCG szint, a tumor jól reagál chemoterápiára, de uterus ruptura és életet fenyegető vérzés előfordulhat.

GESTATIOS CHORIOCARCINOMA

Gestatio choriális hámból eredő malignus daganat

- 50%-ban komplet hydatiform mola-t követően, 25%-ban abortus után
- A fennmaradók többsége előzetes normális terhesség talaján

Macro és micro:

- Vérzésekkel necrosisokkal kifejezetten tarkított tumor az uterusban
- Vascularis invasio jellegzetes
- Chorionbolyhok nincsenek, a tumort atypusos choralis epithelium alkotja

Klinikai jellemzők:

- Véres, barna folyás
- Emelkedő hCG szint, a titer sokkal magasabb mint mola esetében
- A dg időpontjában már általában kiterjedt haematogén disseminatio

Prognózis:

- Chemoterapia: az esetek közel 100%-a **gyógyítható**, ha az uterusra lokalizált. Anyai immunválasz idegen (apai) antigenekkel szemben segít.

Fontos: ezzel ellentétben a gonádokból (ovarium, testis) kiinduló totipotens sejtekből eredő choriocarcinoma rossz prognózisú, nem jól reagál a chemoterapiára.