

GnRH-a治疗乙状结肠子宫内膜异位症1例

高君琳^{1*}, 黄利英², 王 蓁², 田 甜^{2#}

¹青岛大学医学部, 山东 青岛

²青岛大学附属医院妇科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年5月21日; 录用日期: 2024年6月15日; 发布日期: 2024年6月26日

摘 要

子宫内膜异位症(Endometriosis, EMT)指子宫内膜组织种植于子宫之外形成病灶, 表现为痛经、不孕、慢性盆腔疼痛等多种症状。肠道子宫内膜异位症是深部浸润型子宫内膜异位症最严重的形式之一, 临床少见, 症状不典型, 诊断困难。现将1例长效促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)治疗乙状结肠子宫内膜异位症病例报告如下, 通过对该病例的分析增加对于肠道子宫内膜异位症的认识, 指导临床治疗。

关键词

肠道子宫内膜异位症, 深部浸润型子宫内膜异位症, 促性腺激素释放激素激动剂

Using GnRH-a Analogs to Treat Sigmoid Endometriosis: Report of 1 Case

Junlin Gao^{1*}, Liying Huang², Zhen Wang², Tian Tian^{2#}

¹Qingdao University Medical College, Qingdao Shandong

²Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 21st, 2024; accepted: Jun. 15th, 2024; published: Jun. 26th, 2024

Abstract

Endometriosis (EMT) is a condition in which endometrial tissue implants outside the uterus, forming lesions that can cause symptoms such as painful periods, infertility, and chronic pelvic pain. Intestinal endometriosis is one of the most severe forms of deep infiltrating endometriosis and is a rare clinical condition with non-specific symptoms and difficulty in diagnosis. Here, we report a case of treatment with long-acting gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) for sigmoid colon endometriosis. Through this analysis, our aim is to enhance understanding of intestinal endometriosis and provide guidance for clinical management.

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 高君琳, 黄利英, 王蓁, 田甜. GnRH-a 治疗乙状结肠子宫内膜异位症 1 例[J]. 临床医学进展, 2024, 14(6): 730-734. DOI: 10.12677/acm.2024.1461834

Keywords

Intestinal Endometriosis, Deep Infiltrating Endometriosis, Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

子宫内异位症多发生于育龄期女性，具有雌激素依赖性，约 10% 的育龄妇女患有内异症，即全球约有 1.76 亿女性为内异症患者，疼痛是内异症最明显的症状[1]。1997 年 Nisolle 和 Donnez 依据形态学和组织学证据，提出内异症的 3 个主要亚型：卵巢型、腹膜型和深部浸润型。肠道子宫内异位症属于深度浸润性子宫内异位症，与普通子宫内异位症相比，表现出更具侵袭性的行为和独特的生物学和病理生理学特征[2]。在临床诊疗中，单纯依靠影像学检查诊断困难[3]，且由于子宫内异位病灶具有侵蚀性，病程迁延过久则会有一定恶变风险。基于内异症的发病机制，对于尚无明确手术指征且无生育要求的深部内异症患者，可考虑药物治疗缓解症状[4]。

病例特点：患者女，40 岁，腹痛 1 月来诊，下腹痛为著，与月经周期无明显关联。妇科超声检查。患者 1 月前无明显诱因出现下腹痛。行经阴彩色多普勒超声检查提示：直乙结肠交界处肠壁局限性增厚，范围约 1.4×0.6 cm，内未见明显血流信号，与周围组织粘连，不除外子宫内异位病灶。超声结肠镜检查(见图 1(A)和图 1(B))提示：距肛缘 15 cm 的直乙交界肠腔缩窄，偏心性，病变处肠壁表面凹凸不平，病变范围约 20 mm；病变处黏膜层和黏膜下层界限不清晰，明显增厚回声欠均匀，高回声为著，后方固有肌层明显增厚，均匀低回声，形成类似牛角症的表现；活检难度较大，盲取活检 2 块，不排除子宫内异位。病理活检(见图 2)提示：(乙状结肠)粘膜肌层内可见个别腺体(见图 2(A))。免疫组化：组织内异位的腺体，形态考虑苗勒氏管来源的上皮；组织极少，建议结合临床及内镜所见，ER (-)，CD10 (-)，CK20 (-)，CDX-2 (-)。组织内异位的腺体，形态考虑苗勒氏管来源的上皮；组织极少，建议结合临床及内镜所见。由于活检取材较少，免疫组化未得到阳性结论，组织内异位腺体 CDX-2 (-) (见图 2(B))，排除来自肠道的可能[5]。临床诊断肠道子宫内异位症。给予行促性腺激素释放激素激动剂 GnRH-a 治疗，予醋酸亮丙瑞林皮下注射 3 针后，患者腹痛症状明显好转。复查结肠镜提示：距肛缘 15 cm 的直乙交界见一处局灶性粘膜隆起，范围约 1.5 cm，结合病史考虑子宫粘膜异位症，较前明显好转(见图 1(C))。病理活检提示肠粘膜组织呈中度慢性炎。患者后继续注射醋酸亮丙瑞林 3 针后改为地诺孕素口服，定期复查至今。

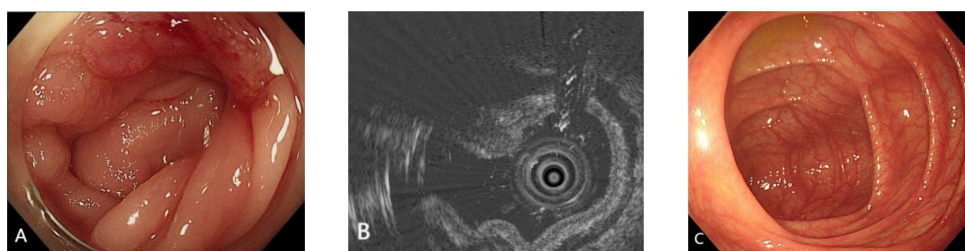


Figure 1. A: Eccentric lesion at the junction of rectum and sigmoid colon; B: Endoscopic examination reveals symptoms similar to bullhorn syndrome; C: Colonoscopy examination after treatment

图 1. A: 直乙交界偏心性病变; B: 内镜检查见牛角症的表现; C: 治疗后结肠镜检查

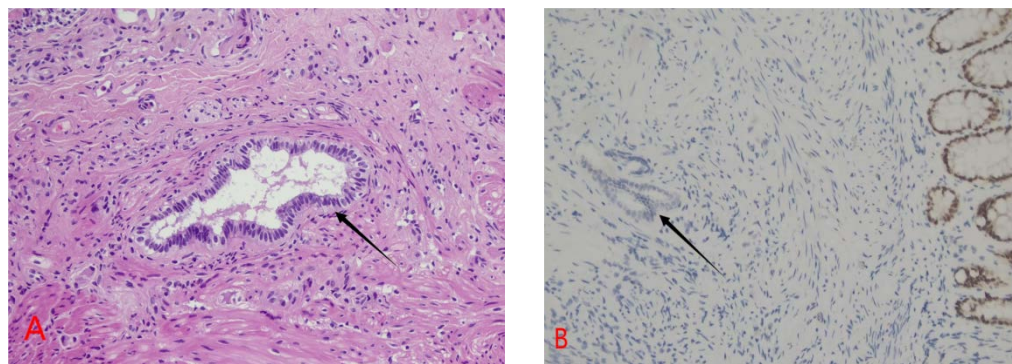


Figure 2. A: Individual glands can be seen in the muscularis mucosae (HE staining, $\times 200$); B: immunohistochemical staining (-) ($\times 200$)

图 2. A: 粘膜肌层内可见个别腺体(HE 染色, $\times 200$); B: 免疫组化 CDX-2 (-) ($\times 200$)

2. 讨论

子宫内膜异位症是女性常见良性疾病,以子宫外内膜样组织存在及生长为特征。目前确切发病机制不清,主要有逆流经血种植学说、血液和淋巴播散学说、体腔上皮化生学说等。与一般子宫内膜异位症相比,深部内异症具有独特的生物学行为和病理生理机制。有研究表明,深部内异症的发病机制[6]可能与激素功能和免疫因子,如腹腔巨噬细胞、自然杀伤细胞和淋巴细胞的改变有关,其侵蚀能力可能与细胞凋亡减少以及氧化应激相关因子增加有关。与卵巢型内异症、腹膜型内异症相比,深部内异症异位腺体中的神经生长因子、血管内皮生长因子细胞粘附分子、基质金属蛋白酶表达升高,导致侵袭性增加[7]。肠道子宫内膜异位症作为深部内异症最严重的形式之一,其主要表现除痛经、不孕及慢性盆腔痛外,还可能出现腹痛、腹胀、便血等消化系统症状,较大病灶可造成肠腔狭窄引起肠梗阻[8]。而这些非特异消化系统症状在与月经周期无明显联系时常无法第一时间明确诊断,从而导致误诊或延迟治疗。

肠道子宫内膜异位症的诊断缺乏特异性的影像学检查,目前临床常用的辅助检查主要包括经阴道超声检查、钡剂灌肠、结肠镜检查、磁共振影像学 and 直肠超声内镜等[9]。其中经阴道超声具有非侵入性、患者耐受性好、价格便宜等特点而广泛用于诊断直肠乙状结肠子宫内膜异位症[10]。但是它不能评估位于乙状结肠近端的肠结节(如回肠或盲肠结节)的存在,因为这些病变往往超出经阴道超声的诊断范围。此外,异位的子宫内膜组织多侵犯浆膜层、固有肌层甚至黏膜下层,内镜下多见病变呈黏膜下隆起,表面光滑,少数累及黏膜者可见肿块表面糜烂、溃疡或伴出血。因此单纯内镜下取活检多较表浅,准确率低,误诊率高。相比之下,超声内镜[3]同样作为一种非侵入性检查,具有高敏感性和特异性,可以估计肠壁内子宫内膜异位症,特别是固有肌层浸润的浸润深度、病变的最大直径和病变距肛缘的距离,是诊断肠道子宫内膜异位症的敏感技术。超声内镜检查和超声内镜引导下细针穿刺活检对于疾病的诊断、鉴别诊断以及治疗手术方式的选择具有重要意义。

目前,对于深部内异症的治疗方式主要包括手术治疗和药物治疗。对于梗阻严重的肠道内异症患者,手术是有效的治疗手段。但是,许多妇女临床症状不明显,手术指征并不确切,且手术存在一定并发症可能,包括缝线渗漏、直肠阴道瘘形成、吻合口狭窄、膀胱张力不足和新发肠功能障碍等[11]。因此,临床高度怀疑时,即使没有明确的术后病理诊断,应该考虑药物治疗[12]。GnRH-a (Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists)在子宫内膜异位症的药物治疗中具有重要地位[13]。它通过抑制垂体促黄体生成素的分泌导致雌二醇浓度下降,从而达到抑制子宫内膜异位病灶的目的,在临床上广泛应用于无生育要求的内异症患者。本例患者使用 GnRH-a 治疗后腹痛情况明显改善,复查肠镜提示狭窄肠腔病灶也较前恢复。但是 GnRH-a 会导致低雌激素状态,引起围绝经期症状和骨质疏松。由于子宫内膜异位症是雌激素依赖

的慢性病,易复发,因此本例患者应用地诺孕素进行后续的长期管理,地诺孕素[14]是第四代高效孕激素,具有抑制下丘脑-垂体-卵巢轴的中枢作用,同时具有减少外周雌激素受体表达、改善孕激素抵抗、减少内异症基质产生的促炎细胞因子和增加内异症细胞的凋亡等作用,具有抑制内异症病灶、缓解临床疼痛的作用,适合子宫内膜异位症的长期管理。本例患者应用3次 GnRH-a 后长期口服地诺孕素维持治疗,随访至今,效果满意,无明显副反应。

综上所述,肠道子宫内膜异位症作为临床少见的深部内异症,目前缺乏特异性诊断手段,主要依靠临床表现以及超声内镜下穿刺活检病理确诊。手术是有效的根治性治疗方式,对于无明确手术适应症或无法明确诊断的患者,可以行 GnRH-a 和地诺孕素药物治疗,达到抑制病灶和缓解症状的目的,后续需要长期随访和管理。

利益冲突

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献

高君琳、黄利英、田甜参与论文的写作和修改,王蓁参与信息收集与研究设计。所有作者均阅读并同意最终稿件。

参考文献

- [1] 中华预防医学会生殖健康分会,中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症学组. 子宫内膜异位症疼痛管理指南(2024年实践版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2024, 40(1): 50-61.
- [2] Qiu, M., Wang, Y., Ren, R., Sun, Y., Xiao, S. and Han, L. (2023) Clinicopathological Correlations of Peritoneal Endometriosis and Deep Infiltrating Endometriosis. *Annals of Medicine*, 55, Article ID: 2244877. <https://doi.org/10.1080/07853890.2023.2244877>
- [3] 王笑楠, 汪旭, 孙明军, 等. 超声内镜诊断肠道子宫内膜异位症的临床价值[J]. 中国医科大学学报, 2018, 47(11): 1036-1038.
- [4] Abrao, M.S., Petraglia, F., Falcone, T., Keckstein, J., Osuga, Y. and Chapron, C. (2015) Deep Endometriosis Infiltrating the Recto-Sigmoid: Critical Factors to Consider before Management. *Human Reproduction Update*, 21, 329-339. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv003>
- [5] Jiang, W., Roma, A.A., Lai, K., Carver, P., Xiao, S. and Liu, X. (2013) Endometriosis Involving the Mucosa of the Intestinal Tract: A Clinicopathologic Study of 15 Cases. *Modern Pathology*, 26, 1270-1278. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.51>
- [6] Tosti, C., Pinzauti, S., Santulli, P., Chapron, C. and Petraglia, F. (2015) Pathogenetic Mechanisms of Deep Infiltrating Endometriosis. *Reproductive Sciences*, 22, 1053-1059. <https://doi.org/10.1177/1933719115592713>
- [7] Yin, W., Li, X., Liu, P., Li, Y., Liu, J., Yu, S., et al. (2023) Digestive System Deep Infiltrating Endometriosis: What Do We Know. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 27, 3649-3661. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17921>
- [8] Vercellini, P., Sergenti, G., Buggio, L., Frattaruolo, M.P., Dridi, D. and Berlanda, N. (2021) Advances in the Medical Management of Bowel Endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 71, 78-99. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.06.004>
- [9] 董燕, 孙琳. 肠道子宫内膜异位症诊治进展[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2023, 37(2): 214-216.
- [10] Ferrero, S., Barra, F., Scala, C. and Condous, G. (2021) Ultrasonography for Bowel Endometriosis. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 71, 38-50. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.05.010>
- [11] Koninckx, P.R., Ussia, A., Adamyan, L., Wattiez, A. and Donnez, J. (2012) Deep Endometriosis: Definition, Diagnosis, and Treatment. *Fertility and Sterility*, 98, 564-571. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.07.1061>
- [12] Taylor, H.S., Kotlyar, A.M. and Flores, V.A. (2021) Endometriosis Is a Chronic Systemic Disease: Clinical Challenges and Novel Innovations. *The Lancet*, 397, 839-852. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00389-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00389-5)
- [13] Szubert, M., Zięta, M. and Suzin, J. (2017) Conservative Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis: Review of Existing Options. *Gynecological Endocrinology*, 34, 10-14. <https://doi.org/10.1080/09513590.2017.1381837>

- [14] Vannuccini, S., Clemenza, S., Rossi, M. and Petraglia, F. (2021) Hormonal Treatments for Endometriosis: The Endocrine Background. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, **23**, 333-355.
<https://doi.org/10.1007/s11154-021-09666-w>