

BRUNO RAMALHO DE CARVALHO¹JÚLIO CÉSAR ROSA E SILVA²ANA CAROLINA JAPUR DE SÁ ROSA E SILVA³HERMES DE FREITAS BARBOSA²OMERO BENEDICTO POLI NETO⁴FRANCISCO JOSÉ CÂNDIDO DOS REIS⁵ANTÔNIO ALBERTO NOGUEIRA³

Endometriose umbilical sem cirurgia pélvica prévia

Umbilical endometriosis without previous pelvic surgery

Artigos originais

Palavras-chave

Endometriose/diagnóstico
Umbigo/patologia
Umbigo/ultra-sonografia
Metaplasia

Keywords

Endometriosis/diagnosis
Umbilicus/pathology
Umbilicus/ultrasonography
Metaplasia

Resumo

OBJETIVO: apresentar série de casos de endometriose na cicatriz umbilical, em pacientes no menacme, sem cirurgias pélvicas prévias. **MÉTODOS:** foram incluídas no estudo quatro pacientes com idade entre 33 e 43 anos, com queixa de sangramento umbilical associado ou não a dor pélvica, com evolução de dois meses a quatro anos. A ultra-sonografia da parede abdominal foi utilizada para o diagnóstico, procedendo-se à exérese cirúrgica das lesões sugestivas de endometriose umbilical e confirmação anatomopatológica. **RESULTADOS:** as avaliações ultra-sonográficas das quatro pacientes evidenciaram imagens umbilicais hipoeocogênicas compatíveis com a hipótese diagnóstica de endometriose e, assim, todas elas foram encaminhadas para exérese cirúrgica da lesão. A dosagem do marcador sérico CA-125 foi realizada em três das quatro pacientes, com níveis dentro da normalidade, variando de 6,8 a 10,1 U/mL. A concomitância de endometriose pélvica apenas foi confirmada em uma paciente. Durante o seguimento de um ano, as pacientes não apresentaram recidiva dos sintomas nem das lesões. **CONCLUSÕES:** a endometriose umbilical é uma entidade nosológica rara, mas que deve ser sempre lembrada quando da presença de nodulações ou sangramento umbilicais, ainda que não exista relato de cirurgia pélvica prévia com manipulação endometrial. Seu tratamento cirúrgico é, em geral, suficiente para a remissão total da lesão e dos sintomas.

Abstract

PURPOSE: to present a series of cases of umbilical endometriosis in patients in reproductive age, with no previous pelvic surgery. **METHODS:** four patients aged between 33 and 43 years were included in the study. They all presented umbilical bleeding associated or not with pelvic pain, and medical history varied from two months to four years. Abdominal wall ultrasound was performed for diagnosis support before surgical excision of the umbilical lesions, and histological examination was also performed. **RESULTS:** the ultrasonographic evaluation of the four patients showed hypoechogenic umbilical lesion suggestive of endometriosis. All patients were submitted to surgical excision and histological examination of the lesions. CA-125 serum levels were measured in three of the patients, but they were within normal ranges (from 6.8 to 10.1 U/mL). In addition to umbilical surgery, laparoscopy was performed in all patients, but only one presented concomitant pelvic endometriosis. In a one-year follow-up, patients maintained asymptomatic and there was no recurrence of the lesions. **CONCLUSIONS:** umbilical endometriosis is a rare entity, but it may be remembered as a possibility in cases of umbilical nodulations or bleeding, even if there is no previous history of pelvic surgery with endometrial manipulation. Its treatment is always surgical and, in general, it is enough to promote complete elimination of the lesion and of the symptoms.

Correspondência:

Julio César Rosa e Silva
Departamento de Ginecologia e Obstetria
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
Avenida Bandeirantes, 3.900, 8º andar – Campus da USP
CEP 14049-900 – Ribeirão Preto/SP
Fone: (16) 3602-2589/Fax: (16) 3633-9633
E-mail: juliocrs@convex.com.br

Recebido

27/8/07

Aceito com modificações

18/1/08

Trabalho realizado no Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

¹ Pós-graduando do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

² Doutor, Médico Assistente do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

³ Doutor, Professor do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁴ Doutor, Professor do Departamento de Cirurgia e Anatomia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

⁵ Professor Associado do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto (SP), Brasil.

Introdução

A endometriose é uma entidade benigna, estrogênio-dependente, comum na clínica ginecológica e associada a queixas de dor pélvica e infertilidade, acometendo 6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva¹. A etiopatogenia da doença não encontra explicação única na literatura. Entre as teorias clássicas, atribui-se a endometriose ao fluxo menstrual retrógrado², à transformação metaplásica³ ou mesmo à deposição iatrogênica em procedimentos cirúrgicos⁴.

A endometriose da parede abdominal pode ser encontrada principalmente após cirurgias em que há invasão da cavidade endometrial, tais como cesariana e laparoscopias^{4,5}. Considera-se que a manipulação do tecido endometrial possa permitir a implantação de suas células nos diferentes planos da parede abdominal, durante o fechamento da cavidade, ocorrendo principalmente na cicatriz operatória. A endometriose umbilical pode incidir em até 1% das mulheres submetidas previamente a operação cesariana⁶, mas sua ocorrência como doença primária em pacientes sem cirurgias prévias ganha espaço na literatura⁷⁻⁹.

Dessa forma, postulam-se novas hipóteses etiopatogênicas, como as que envolvem particularidades imunológicas e inflamatórias do microambiente pélvico-peritoneal¹⁰ e o transporte vascular e linfático de células endometriais. A literatura traz vários relatos de endometriose extrapélvica, inclusive em órgãos distantes da cavidade endometrial, como pulmões e cérebro^{11,12}, fortalecendo o potencial de disseminação linfática e/ou vascular de células endometriais autóctones. Ainda, recentemente, tem-se atribuído a endometriose a fatores ambientais, relacionados à contaminação de alimentos de consumo humano pelas dioxinas – um derivado da incineração de lixo e do processamento de metais¹³.

Este trabalho apresenta uma série de quatro casos de endometriose na cicatriz umbilical, em pacientes no menacme, sem cirurgias pélvicas prévias, e se propõe a

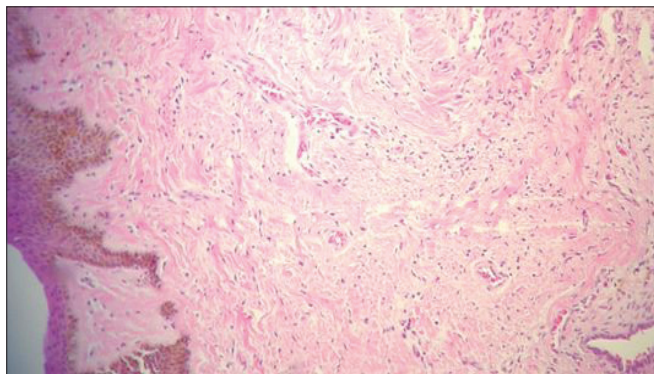


Figura 1 - Aspecto microscópico da endometriose na cicatriz umbilical, correspondente à Paciente 1. À direita, no canto inferior (seta), observa-se glândula endometrial; à esquerda, notam-se as células fusiformes características do estroma endometrial.

discutir a etiopatogenia com base em teorias que divergem das classicamente atribuídas à endometriose.

Métodos

Foram incluídas no estudo quatro pacientes com idade entre 33 e 43 anos, com queixa de sangramento umbilical, associado ou não a dor pélvica, com evolução de dois meses a quatro anos. Todas haviam sido atendidas no Ambulatório de Dor Pélvica e Endoscopia em Ginecologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), entre 2001 e 2005.

Em casos semelhantes, solicita-se habitualmente complementação do exame físico com a ultra-sonografia da parede abdominal, procedendo-se à exérese cirúrgica no momento da identificação de lesões sugestivas de endometriose umbilical. Para avaliação completa, em nosso serviço, solicitamos também ultra-sonografia pela via transvaginal, com intuito de verificar a existência de focos de endometriose das estruturas da pelve, realizando também abordagem laparoscópica quando de sua suspeita.

À avaliação anatomopatológica, o diagnóstico de endometriose é estabelecido a partir da presença de dois dos três aspectos: glândulas endometriais, estroma endometrial (células fusiformes) e pigmento de hemossiderina⁴ (Figura 1).

O seguimento pós-operatório é feito por consulta após sete dias e seis semanas do procedimento e, depois, periodicamente, a depender da evolução de cada caso e da terapêutica clínica complementar realizada.

Resultados

A caracterização clínica das pacientes, assim como queixas, tempo de evolução e achados de exame físico estão descritos no Quadro 1. Nenhuma paciente apresentava histórico de cirurgia abdomino-pélvica prévia, tendo uma delas sido abordada superficialmente para exérese de endometrioma da cicatriz umbilical.

As avaliações ultra-sonográficas das quatro pacientes evidenciaram imagens umbilicais hipocogênicas compatíveis com a hipótese diagnóstica de endometriose e, assim, todas elas foram encaminhadas para exérese cirúrgica da lesão. A dosagem do marcador sérico CA-125 foi realizada em três das quatro pacientes, com níveis dentro da normalidade, variando de 6,8 a 10,1 U/mL.

A concomitância de endometriose pélvica apenas foi confirmada para a Paciente 1, por laparoscopia, o que permitiu o encontro de lesões peritoneais em fossas ováricas, fundo de saco posterior e ambos os ligamentos uterossacros. De acordo com a classificação proposta pela American Society for Reproductive Medicine¹⁴, foi dado

Quadro 1 - Caracterização epidemiológica, tempo de evolução, sinais e sintomas das pacientes.

| Pacientes | Idade | Sangramento umbilical | Tempo de evolução | Dor pélvica | Nódulo umbilical palpável | Alteração ginecológica clínica |
|-----------|-------|-----------------------|-------------------|-------------|---------------------------|--------------------------------|
| 1 | 43 | Sim | 2 anos | Sim | Não | Não |
| 2 | 33 | Sim | 2 meses | Não | Não | Não |
| 3 | 40 | Sim | 3 anos | Sim | Sim | Não |
| 4 | 43 | Sim | 4 anos | Sim | Sim | Não |

diagnóstico de doença moderada e os focos foram tratados com eletrocoagulação.

Após abordagem cirúrgica da lesão, as quatro pacientes evoluíram com melhora completa das queixas, tendo recebido alta ambulatorial após seguimento de um ano – exceto pela paciente portadora de doença moderada, a qual permaneceu em acompanhamento em uso de progestagênio isolado para controle da doença.

Discussão

A explicação da presença de focos de endometriose fora da cavidade pélvica e na ausência de cirurgias prévias não encontra respaldo nos mecanismos etiopatogênicos descritos classicamente. No caso da endometriose umbilical primária, por não haver associação com a manipulação endometrial ou contato direto com o fluxo menstrual retrógrado, ganham destaque teorias que contemplam alterações imunológicas e do microambiente pélvico, e, principalmente, os transportes linfático e hematogênico, especialmente atrativos para explicar os quadros umbilicais¹⁵⁻¹⁷.

A migração por transporte vascular ou linfático foi proposta inicialmente há mais de oito décadas¹⁸. Em 1940, Hobbs e Bortnick¹⁹ demonstraram o potencial de implantação transvascular de glândulas endometriais viáveis e, em 1958, Scott et al.²⁰ constataram migração de contraste injetado na cavidade pélvica para a cicatriz umbilical, via ducto umbilical obliterado. Apesar dos estudos prévios, dados recentes têm fortalecido ainda mais os mecanismos pelos quais o endométrio típico das portadoras seria o ponto de partida para a disseminação metastática da doença. Alterações como a capacidade aumentada de proliferação e invasividade celular²¹, diminuição da apoptose²², maior expressão de proteínas de adesão celular (integrinas)²³ e de degradação da matriz extracelular (metaloproteínas)^{24,25} têm sido descritas em endométrios de mulheres com endometriose. Também trabalhos atuais reportaram a presença de tecido endometrial na rede linfática periumbilical e pélvica^{26,27}.

Estudos recentes procuram alterações ambientais que possam levar ao desenvolvimento da endometriose e à exposição à 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD), comumente chamada dioxina^{28,29}. A TCDD é um poluente lipofílico derivado da incineração de lixo e

do processamento de metais, que contamina alimentos de consumo humano¹³ e interage de forma pungente com mecanismos endócrinos e imunológicos pouco conhecidos, mas potencialmente envolvidos na etiopatogenia da endometriose³⁰.

Por ação da TCDD, que responde por alterações de genes codificadores da síntese de estradiol e receptores progestagênicos, também ocorre interferência nos processos de produção e metabolismo de esteróides sexuais. Igarashi et al.³⁰ atribuíram ao poluente a desproporção entre as isoformas A e B dos receptores progestagênicos em células endometriais de mulheres portadoras da doença, e a disfunção da ação progestagênica nessas células pode ser o elemento chave na fisiopatologia da endometriose. Postula-se que mutações do gene codificador dos receptores progestagênicos possam levar à desproporção entre as isoformas A e B, gerando resposta disfuncional marcada pela resistência à progesterona, o que culminaria com elevação dos níveis estrogênicos e agravamento da doença³¹. Attia et al.³² defenderam a hipótese, ao apontarem ausência da expressão de receptores tipo B e redução expressiva do tipo A em células endometrióticas.

Também a resistência progestagênica causada pela TCDD permite expressão aumentada de produtos que degradam a matriz extracelular (metaloproteínas)²⁹. A relação entre padrões alterados de expressão de metaloproteínas e seus inibidores e a etiopatogenia da endometriose está bem relatada na literatura^{24,25}, contribuindo para a invasão e, conseqüentemente, para o crescimento das lesões de endometriose.

No que diz respeito à influência imunológica, atribui-se à TCDD a ativação de inúmeros genes responsáveis pela transcrição de citocinas pró-inflamatórias, com estímulo crônico aumentado à secreção de IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , INF γ ²⁹ e VEGF³³ – este sabidamente envolvido na fisiopatologia da endometriose²⁵.

Apesar das fortes evidências acerca do transporte metastático vascular e/ou linfático de células endometriais em quadros de endometriose umbilical primária, não se podem ignorar os dados que relacionam a doença a fatores ambientais, como a contaminação alimentar pela dioxina. Dessa forma, tendemos a acreditar que as teorias, na verdade, façam parte de um único e enigmático processo etiopatogênico, em que mecanismos diversos atuam de modo interativo, podendo a endometriose, assim,

manifestar-se em locais e de maneiras absolutamente efêmeras. Em razão disso, devemos estar sempre atentos para a possibilidade de endometriose umbilical quando

da presença de nodulações ou sangramento umbilicais, ainda que não exista relato de cirurgia pélvica prévia com manipulação endometrial.

Referências

- Dabrosin C, Gyorffy S, Margetts P, Ross C, Gauldie J. Therapeutic effect of angiostatin gene transfer in a murine model of endometriosis. *Am J Pathol.* 2002;161(3):909-18.
- Sampson JA. Perforating hemorrhagic (chocolate) cysts of the ovary. *Arch Surg.* 1921;3:245-323.
- Zheng W, Li N, Wang J, Ulukus EC, Ulukus M, Arici A, et al. Initial endometriosis showing direct morphologic evidence of metaplasia in the pathogenesis of ovarian endometriosis. *Int J Gynecol Pathol.* 2005;24(2):164-72.
- Dwivedi AJ, Agrawal SN, Silva YJ. Abdominal wall endometriomas. *Dig Dis Sci.* 2002;47(2):456-61.
- Goldberg JM, Bedaiwy MA. Recurrent umbilical endometriosis after laparoscopic treatment of minimal pelvic endometriosis: a case report. *J Reprod Med.* 2007;52(6):551-2.
- Chatterjee SK. Scar endometriosis: a clinicopathologic study of 17 cases. *Obstet Gynecol.* 1980;56(1):81-4.
- Zollner U, Girschink G, Steck T, Dietl J. Umbilical endometriosis without previous pelvic surgery: a case report. *Arch Gynecol Obstet.* 2003;267(4):258-60.
- Parra PA, Caro J, Torres G, Malagón FJ, Tomás F. Endometriosis primaria de pared abdominal, una enfermedad que debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de las tumoraciones de la pared abdominal. *Cir Esp.* 2006;79(1):64-6.
- Techapongsatorn S, Techapongsatorn S. Primary umbilical endometriosis. *J Med Assoc Thai.* 2006;89(10):1753-5.
- Seli E, Arici A. Endometriosis: interaction of immune and endocrine systems. *Semin Reprod Med.* 2003;21(2):135-44.
- Roberts LM, Redan J, Reich H. Extraperitoneal endometriosis with catamenial pneumothoraces: a review of the literature. *JSL.* 2003;7(4):371-5.
- Ichida M, Gomi A, Hiranouchi N, Fujimoto K, Suzuki K, Yoshida M, et al. A case of cerebral endometriosis causing catamenial epilepsy. *Neurology.* 1993;43(12):2708-9.
- Harrad S, Wang Y, Sandaradura S, Leeds A. Human dietary intake and excretion of dioxin-like compounds. *J Environ Monit.* 2003;5(2):224-8.
- American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine Classification of Endometriosis: 1996. *Fertil Steril.* 1997;67(5):817-21.
- Sidani MS, Khalil AM, Tawil AN, El-Hajj MI, Seoud MA. Primary umbilical endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2002;29(1):40-1.
- Thacher TD, Nwana EJ, Karshima JA. Extrapelvic endometriosis in Nigeria. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;59(1):57-8.
- Shwayder TA. Umbilical nodule and abdominal pain. Endometriosis. *Arch Dermatol.* 1987;123(1):106-7, 109.
- Sampson JA. The life history of ovarian hematomas (hemorrhagic cysts) of endometrial (müllerian) type. *Am J Obstet Gynecol.* 1922;4:451-512.
- Hobbs JE, Bortnick AR. Endometriosis of the lungs; an experimental and clinical study. *Am J Obstet Gynecol.* 1940;40:832-43.
- Scott RB, Nowak RJ, Tindale RM. Umbilical endometriosis and the Cullen sign; a study of lymphatic transport from pelvis to umbilicus in monkeys. *Obstet Gynecol.* 1958;11(5):556-63.
- Gaetje R, Kotzian S, Herrmann G, Baumann R, Starzinski-Powitz A. Invasiveness of endometriotic cells in vitro. *Lancet.* 1995;346(8988):1463-4.
- Dmowski WP, Ding J, Shen J, Rana N, Fernandez BB, Braun DP. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with and without endometriosis. *Hum Reprod.* 2001;16(9):1802-8.
- Klemmt PA, Carver JG, Koninckx P, McVeigh EJ, Mardon HJ. Endometrial cells from women with endometriosis have increased adhesion and proliferative capacity in response to extracellular matrix components: towards a mechanistic model for endometriosis progression. *Hum Reprod.* 2007;22(12):3139-47.
- Gaetje R, Holtrich U, Engels K, Kourtis K, Cikrit E, Kissler S, et al. Expression of membrane-type 5 matrix metalloproteinase in human endometrium and endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(10):567-73.
- Gilabert-Estellés J, Ramón LA, España F, Gilabert J, Vila V, Réganon E, et al. Expression of angiogenic factors in endometriosis: relationship to fibrinolytic and metalloproteinase systems. *Hum Reprod.* 2007;22(8):2120-7.
- Moore JG, Binstock MA, Growdon WA. The clinical implications of retroperitoneal endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;158(6 Pt 1):1291-8.
- Ueki M. Histologic study of endometriosis and examination of lymphatic drainage in and from the uterus. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;165(1):201-9.
- Yang JZ, Agarwal SK, Foster WG. Subchronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin modulates the pathophysiology of endometriosis in the cynomolgus monkey. *Toxicol Sci.* 2000;56(2):374-81.
- Rier S, Foster WG. Environmental dioxins and endometriosis. *Toxicol Sci.* 2002;70(2):161-70.
- Igarashi TM, Bruner-Tran KL, Yeaman GR, Lessey BA, Edwards DP, Eisenberg E, et al. Reduced expression of progesterone receptor-B in the endometrium of women with endometriosis and in cocultures of endometrial cells exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fertil Steril.* 2005;84(1):67-74.
- Bulun SE, Cheng YH, Yin P, Imir G, Utsunomyia H, Attar E, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;248(1-2):94-103.
- Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2897-902.
- Ivnitski-Steele ID, Walker MK. Vascular endothelial growth factor rescues 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin inhibition of coronary vasculogenesis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003;67(7):496-503.