



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

DORA SOUSA RIBEIRO

Etiopatogenia da Endometriose – Estado da Arte

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

DRA. SARA CATARINA FELÍCIO TEIXEIRA CAMPOS

Etiopatogenia da endometriose – Estado da arte

Dora Sousa Ribeiro

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

arodsousa@hotmail.com

Professora Doutora Maria Margarida de Oliveira Figueiredo Dias

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

marg.fig.dias@gmail.com

Dra. Sara Catarina Felício Teixeira Campos

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

saraginecobs@gmail.com

Resumo

A endometriose, patologia ginecológica benigna caracterizada pela presença de estroma e glândulas endometriais funcionais em localização extra-uterina, é uma doença estrogénio-dependente e inflamatória, associada a disfunção imunitária. Contudo, a sua etiopatogenia não é totalmente conhecida, pelo que a realização deste trabalho se mostrou pertinente. Para tal, foi realizada revisão de literatura selecionada a partir do motor de busca PubMed, privilegiando a pesquisa de artigos de revisão e científicos em língua inglesa e em língua francesa, publicados entre 2011 e 2016.

Podem estar na origem da endometriose fenómenos etiopatogénicos tão distintos como a menstruação retrógrada, a disseminação linfática ou vascular, a metaplasia celómica, alterações hormonais, a disfunção do sistema imunitário, a existência de células estaminais endometriais, a vasoconstrição uterina anormal e a predisposição genética. Sabe-se que vários destes mecanismos contribuem para a indução da angiogénese e da proliferação celular, que são essenciais na instalação da lesão endometriótica.

Tal como demonstrado ao longo deste trabalho, múltiplas teorias têm sido fundamentadas, o que deve levar a acreditar que a etiologia é multifatorial e a fisiopatologia complexa e insuficientemente esclarecida.

O conhecimento adquirido ao redigir este trabalho resultou também na proposta de desenvolvimento de uma fórmula preditiva da probabilidade de uma doente ter endometriose.

Palavras-chave:

Endometriose; fisiopatologia; teorias; células estaminais; disfunção imune

Abstract

Endometriosis, a benign gynecological disease defined as the presence of stroma and functional endometrial glands in extra-uterine placement, is an inflammatory and estrogen-dependent disease related to immune dysfunction. However, its etiopathogenesis is not completely understood and that is why this study is relevant. Researches were made with PubMed search engine, privileging review and scientific articles written in English and French and published between 2011 and 2016.

Etiopathogenic phenomena involved can be as distinct as retrograde menstruation, lymphatic or vascular dissemination, coelomic metaplasia, hormonal changes, immune dysfunction, endometrial stem cells, abnormal uterine vasoconstriction and genetic predisposition. It is known that many of these events contribute to induce angiogenesis and cell proliferation, which are necessary to cause endometriotic lesions.

As shown in this work, several theories have been supported and that must encourage us to believe that endometriosis is a multifactorial disease and that its physiopathology is complex and insufficiently clarified.

The knowledge gathered while writing this thesis culminated with the suggestion of developing a formula that predicts the odds of having endometriosis.

Keywords:

Endometriosis, physiopathology, theories, stem cells, immune dysfunction

Índice

Lista de siglas	5
Introdução	7
Materiais e Métodos	9
Discussão	10
Teorias para o estabelecimento da lesão endometriótica	10
<i>Teoria da menstruação retrógrada</i>	10
<i>Teoria da metaplasia celômica</i>	11
<i>Teoria das metástases vasculares e linfáticas</i>	12
<i>Teoria dos remanescentes embrionários müllerianos</i>	13
<i>Teoria da doença hormonal</i>	13
<i>Teoria das células estaminais</i>	15
<i>Teoria da inflamação inicial e resposta imunitária ineficaz</i>	18
Contribuição para o esclarecimento da etiopatogenia da endometriose	23
<i>Hipóxia local</i>	23
<i>Fatores de risco</i>	24
<i>Adenomiose</i>	26
<i>Uma doença benigna com disseminação de padrão maligno</i>	27
<i>Potencial de transformação neoplásica</i>	29
Conclusão	30
Agradecimentos	32
Referências	33

Lista de siglas

17 β -HSDT2: 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2

CA 125: antígeno 125 do cancro

CA 19-9: antígeno 19-9 do cancro

CD: aglomerado de diferenciação

COX-2: ciclooxigenase-2

eEPC: células progenitoras epiteliais

eMSC: células estaminais mesenquimatosas

ER: recetor estrogénico

HMOX1: gene que codifica a enzima heme oxigenase 1

IL- interleucina

IMC: índice de massa corporal

KIR: recetor inibitório das células *natural killer*

MIF: fator de inibição da migração de macrófagos

NF-kB: fator nuclear *kappa* beta

NK: célula *natural killer*

OCT-4: marcador de superfície de células-tronco embrionárias

PCR: proteína C-reativa

PGE₂ : prostaglandina E₂

PR-A: recetor A de progesterona

PR-B: recetor B de progesterona

SOX-15: marcador de superfície de células-tronco embrionárias

SSEA-1: marcador de superfície de células-tronco embrionárias

StAR: proteína reguladora aguda esteroidogénica

TNF: fator de necrose tumoral

TWIST-1: marcador de superfície de células-tronco embrionárias

VEGF- fator de crescimento vascular endotelial

Introdução

A endometriose é uma patologia ginecológica benigna caracterizada pela presença de estroma e glândulas endometriais funcionais em localização extra-uterina¹, pélvica ou extrapélvica. Estão descritos casos de endometriose em todos os órgãos à exceção do baço², porém ocorre mais frequentemente em localização pélvica. Estima-se que afete 5-15% das mulheres em idade fértil e que este valor aumente para 30% em pacientes com infertilidade^{3,4}.

O sintoma mais comum é a dor (dismenorreia, dispareunia e dor pélvica crônica)⁵ e o diagnóstico é difícil, tendo em conta a inespecificidade das queixas. A dor pode ser debilitante e conduzir a uma marcada redução da qualidade de vida e da produtividade laboral⁶.

Apesar de esta entidade ginecológica ter sido descrita pela primeira vez há mais de um século⁷ e de ter uma incidência considerável entre as mulheres em idade fértil, os mecanismos através dos quais se instala e se mantém ainda não estão totalmente esclarecidos. Podem estar na sua origem fenómenos etiopatogénicos tão distintos como a menstruação retrógrada, a disseminação linfática ou vascular, a metaplasia celómica, a disfunção do sistema imunitário, a existência de células estaminais endometriais e a predisposição genética, entre outros⁸. Sendo as teorias até agora divulgadas insuficientes na explicitação da etiopatogenia da endometriose, este é um tema da maior importância e atualidade, ainda não consensual e em plena discussão na comunidade científica, o que justifica a pertinência em elaborar este Artigo de Revisão. De referir, ainda, que a limitada compreensão dos mecanismos de instalação da lesão endometriótica representa um obstáculo à otimização diagnóstica e terapêutica da doença. O conhecimento aprofundado da sua etiopatogenia poderá assumir, deste modo, um papel crucial na alteração da abordagem e tratamento das doentes ou até mesmo na implementação de medidas profiláticas.

O principal objetivo deste estudo é compilar as mais recentes conclusões acerca de cada uma das teorias da etiopatogenia da endometriose, criando um documento atualizado, acessível à comunidade médica e que suscite questões merecedoras de atenção por parte da investigação básica com aplicabilidade clínica.

Materiais e Métodos

Este trabalho foi realizado com base em revisão de literatura selecionada a partir do motor de busca PubMed. Foi privilegiada a pesquisa de artigos de revisão e científicos em língua inglesa e em língua francesa, publicados entre 2011 e 2016, mediante a introdução dos seguintes termos, individualmente ou combinados: “endometriosis”, “physiopathology”, “theories”, “risk factors”, “stem cells”, “immune system”, “adenomiosis”, “ovarian carcinoma”, “methastasis”, “endométriose” e “adénomiose”. Desses mesmos artigos selecionados, foram ainda consultadas e mencionadas referências, quando tal se mostrou pertinente.

Discussão

Teorias para o estabelecimento da lesão endometriótica

Teoria da menstruação retrógrada

Em 1927, Sampson justificou a ocorrência de endometriose através do mecanismo de menstruação retrógrada, que se baseia no refluxo de fragmentos de endométrio – contendo células viáveis e com capacidades de implantação extrauterina – para a cavidade peritoneal, durante a menstruação, através das tubas uterinas⁹.

De facto, confirmou-se a viabilidade de células do endométrio em fase menstrual¹⁰ e verificou-se que algumas características do ciclo menstrual estão associadas à incidência de endometriose: um estudo demonstrou, há cerca de três décadas, que o risco de desenvolver endometriose está duplicado em mulheres com ciclos curtos (inferiores a 28 dias) e fluxo menstrual mantido durante uma semana ou mais¹¹. Mais recentemente, concluiu-se ainda que a endometriose ocorre exclusivamente em espécies que menstruam¹².

Esta teoria é apoiada pela associação evidenciada entre endometriose e anomalias do trato genital feminino que conduzam a um aumento do fluxo menstrual retrógrado, nomeadamente estenose cervical uterina e anomalias müllerianas tais como atresia vaginal e útero septado^{13,14}. Também a retroversão uterina está relacionada com uma maior incidência de endometriose, uma vez que permite o fluxo do compartimento uterino anterior para o posterior em posição supina⁸.

Para além das evidências anteriores, o padrão de distribuição assimétrico das lesões endometrióticas na pélvis, predominantemente na hemipelvis esquerda, é consistente com o previsto em caso de regurgitação tubária. O cólon sigmoide constitui, junto da tuba uterina

esquerda, um obstáculo à difusão fluxo menstrual retrógrado, promovendo a estase e aumentando o tempo de permanência das células no local, o que facilita a sua implantação^{8,15}.

Tendo em conta que a menstruação retrógrada ocorre em cerca de 90% das mulheres, resta compreender porque apenas 5-15% das mulheres desenvolve endometriose¹⁶. Acredita-se que esta discrepância se possa dever à hipotonia da junção útero-tubar e ao padrão de contração do miométrio sub-endometrial no sentido retrógrado, que são evidências encontradas em mulheres com endometriose, mas ausentes nos controlos¹. Também a disfunção do sistema imunitário, abordada adiante, pode facilitar a adesão, a implantação e a proliferação das células endometriais em localização ectópica.

Apesar de esta ser, atualmente, a teoria mais aceite, não justifica o desenvolvimento de lesões endometrióticas em órgãos distantes da cavidade peritoneal^{17,18}.

Teoria da metaplasia celômica

Apesar de a teoria da menstruação retrógrada ser a mais aceite, não está isenta de limitações: fica por esclarecer a ocorrência de endometriose em localização extra-peritoneal, em adolescentes pré-menarca, em doentes com agenesia uterina e até mesmo em homens. Perante estes casos, podemos ponderar a teoria que Meyer propôs em 1919, que sugere que a lesão endometriótica tem origem na metaplasia de células derivadas do epitélio celômico, estimulada por fatores hormonais ou inflamatórios, por exemplo^{19,20}.

A ocorrência de endometriose em mesotélio (como, por exemplo, peritoneu, cavidade pleural ou pericárdio)^{3,21,22} e em doentes com agenesia uterina^{15,23} corrobora a teoria da metaplasia celômica.

Podemos considerar ainda os eventos endometrióticos em homens com história de exposição prolongada a estrogénios, devido a cirrose²⁴ ou a terapia hormonal para tratamento de carcinoma da próstata²⁵⁻²⁷, explicando a metaplasia pelo estímulo hormonal. Porém, se a metaplasia celómica esclarecesse o aparecimento de endometriose, esperar-se-ia que esta surgisse com maior frequência nos homens, incluindo em localização pleural ou pericárdica, por exemplo. Deste modo, a teoria dos remanescentes embrionários, apresentada adiante, parece ser a explicação mais lógica para os raros casos de endometriose masculina.

Esta teoria não justifica a predominante localização pélvica da endometriose e, tal como acontece com os outros tipos de metaplasia, esperar-se-ia que a incidência das lesões aumentasse com a idade, o que não se verifica.

Teoria das metástases vasculares e linfáticas

Pondera-se a hipótese de disseminação linfática ou hematogénica de células endometriais. Foi Halban quem propôs, em 1924, esta teoria de metastização benigna por via linfática e Sampson concordou em 1927 – no mesmo ano em que divulgou a hipótese da menstruação retrógrada –, defendendo sobretudo a possibilidade de distribuição venosa²⁸. Efetivamente, nesse artigo, Sampson confirmou que, durante o período menstrual, é possível encontrar fragmentos de tecido endometrial no plexo venoso uterino.

Posteriormente, em 1952, Javert CT verificou que 6,5% das mulheres com endometriose submetidas a linfadenectomia e 6,7% das submetidas a autópsia apresentavam endometriose nos gânglios linfáticos¹. E, mais recentemente, foi demonstrado que a densidade dos vasos linfáticos está aumentada durante a menstruação, nas mulheres saudáveis e com endometriose²⁹.

Esta teoria é compatível com a ocorrência de endometriose em localizações distantes do útero. Contudo, não parece ser o principal mecanismo de instalação de endometriose, pois a endometriose hepática ou torácica, por exemplo, é rara^{2,30}. Adicionalmente, note-se que 50 a 80% das mulheres com endometriose torácica têm endometriose pélvica concomitante³¹.

Teoria dos remanescentes embrionários müllerianos

Esta teoria preconiza que uma incorreta embriogênese resultaria na persistência de células de origem mülleriana no trajeto de migração do sistema embriológico mülleriano, com a capacidade de se tornarem lesões endometrióticas por estimulação estrogénica durante a puberdade^{1,32}. É uma teoria compatível com a incidência aumentada de endometriose em mulheres com anomalias müllerianas, nomeadamente atresia vaginal e útero septado^{13,33}. E, tal como a metaplasia celómica, também justifica o estabelecimento de lesões endometrióticas em doentes com agenesia uterina, em adolescentes pré-menarca e em homens. Porém, as lesões nem sempre estão associadas ao trajeto de migração do sistema embriológico, pelo que isoladamente esta teoria não justifica a patogénese da endometriose.

Teoria da doença hormonal

É consensual que a endometriose é uma doença estrogénio-dependente e sabe-se que as concentrações de estrogénios e progesterona estão, numa fase ainda inicial da doença, aumentadas no fluido peritoneal das doentes, mas não no sangue periférico³⁴. As concentrações de estrogénios no soro não variam em concordância com as concentrações endometriais/endometrióticas de estrogénios ao longo do ciclo menstrual, o que leva a crer que

a desregulação hormonal ocorra fundamentalmente a nível local³⁵. Dado o carácter estrogénio-dependente da endometriose, a maioria das doentes fica livre de sintomas aquando da menopausa³⁶.

Existem três mecanismos através dos quais as mulheres com endometriose produzem estradiol. O principal consiste na produção de estradiol a nível ovárico, alcançando as lesões endometrióticas através da circulação e por derrame direto de grandes quantidades de estradiol devido a rutura folicular, durante a ovulação; é também produzido em tecidos periféricos, onde se dá a conversão de androstenediona de origem adrenal em estrona e estradiol; este é ainda sintetizado nas células endometrióticas estromais que, ao contrário do endométrio normal, têm a capacidade de produzir estradiol³⁷.

A biossíntese *de novo* dos estrogénios é controlada principalmente em dois passos: primeiro pela proteína reguladora aguda esteroideogénica (StAR) que transporta colesterol até à membrana mitocondrial interna, onde se dá a primeira reação enzimática; depois pela aromatase, que catalisa a conversão da androstenediona em estrona, convertida posteriormente em estradiol. Estudos laboratoriais evidenciam que a StAR, a aromatase e outras enzimas esteroideogénicas sofrem sobre-regulação pela prostaglandina E₂ (PGE₂), cuja concentração está aumentada no fluido peritoneal das doentes com endometriose^{4,34,38}.

Os macrófagos isolados do líquido peritoneal de mulheres com endometriose revelaram maiores níveis de recetores estrogénicos e de fator de inibição da migração de macrófagos (MIF), comparativamente aos estudos realizados em mulheres saudáveis^{39,40}. O MIF, também elevado no fluido peritoneal, na circulação e com expressão aumentada nas lesões endometrióticas, é induzido por estrogénios e está associado a proliferação celular e angiogénese⁴¹.

Como foi dado a entender anteriormente, as lesões endometrióticas contêm, em relação ao endométrio normal, maiores níveis de estradiol, que se liga e ativa os recetores estrogénicos (*Estrogen Receptors* - ER). Os níveis de um dos recetores – ER- β – estão significativamente elevados nas lesões endometrióticas e sabe-se que este é responsável por inibir a apoptose induzida por TNF- α das células endometrióticas e por aumentar a produção de citocinas via ativação do inflamossoma, o que resulta na elevação dos níveis de IL-1 β e na facilitação da adesão e proliferação das células endometriais⁴².

Adicionalmente, os estrogénios parecem possuir capacidades neuromoduladoras: promovem a redução da inervação simpática na área das lesões endometrióticas, ficando a inervação sensitiva inalterada. Acredita-se que este desequilíbrio de inervação participe na patogénese da dor neuropática em doentes com endometriose⁴³.

Note-se que a endometriose se caracteriza ainda pela resistência à progesterona no tecido endometrial ectópico, devido à redução da expressão dos recetores de progesterona, PR-A e PR-B. É então reduzida a produção de fatores progesterona-dependentes e deixa de ocorrer, ao nível das células do estroma ectópico, a ativação da enzima 17 β -hidroxiesteróide desidrogenase tipo 2 (17 β -HSDT2) pela progesterona. Uma vez que a 17 β -HSDT2 catalisa a formação de estrona – biologicamente inativa – a partir do estradiol, ocorre também por este motivo acumulação local de estradiol⁴⁴.

Teoria das células estaminais

As células estaminais são células indiferenciadas com a capacidade de autorrenovação e de divisão e podem ser classificadas em embrionárias e adultas (ou somáticas), consoante a sua origem⁴⁵.

O carácter proliferativo e regenerativo do endométrio, um tecido dinâmico, há muito que levou a suspeitar da presença de células estaminais no mesmo e, na década de 80, surgiram evidências da existência de células estaminais no endométrio de primatas⁴⁶. Em 2004, foram confirmadas as suspeitas: isolaram-se, a partir de endométrio humano, células endometriais epiteliais e estromais com atividade clonogénica⁴⁷.

Foram identificadas duas populações de células estaminais no endométrio: células progenitoras epiteliais (eEPC) e células estaminais mesenquimatosas (eMSC)⁴⁸. A origem destas, contudo, ainda não é totalmente conhecida, considerando-se atualmente as seguintes possibilidades: disseminação hematogénica ou linfática a partir da medula óssea; persistência em remanescentes müllerianos e coexistência de ambas¹⁴.

Uma experiência desenvolvida por Du e Taylor¹⁸ prova que células provenientes da medula óssea atingem focos endometrióticos: procedeu-se à indução de endometriose peritoneal em ratos fêmea LacZ histerectomizadas e ao transplante de medula óssea nas mesmas (com medula óssea proveniente de um rato macho), tendo sido posteriormente confirmada a existência de células derivadas do dador nas lesões endometrióticas. Apesar de não demonstrar que a diferenciação ectópica de células estaminais provoca a doença, concluiu-se que, provavelmente, contribui para a progressão da mesma.

As eMSC residem tanto na camada basal como na camada funcional do endométrio⁴⁹ e podem ser libertadas ciclicamente, aquando da menstruação, que ocorre à custa da camada funcional. De facto, as eMSC estão presentes na maioria das amostras de sangue menstrual⁵⁰, o que nos leva a considerar que o foco endometriótico pode resultar da menstruação retrógrada de células estaminais.

Tal como discutido anteriormente, o aparecimento de lesões endometrióticas em apenas 5-15% das mulheres, apesar da ocorrência frequente de menstruação retrógrada, pode ser

justificado pela disfunção do miométrio e da junção útero-tubar. Porém, esta discrepância pode dever-se também aos seguintes factos:

- 1) As eMSC derivadas de mulheres com endometriose possuem particularidades comparativamente às das mulheres saudáveis, diferindo a nível morfológico, da invasão, da adesão, do padrão de expressão CD, das capacidades de proliferação e da expressão de moléculas imunomoduladoras⁵¹.
- 2) Um marcador de células epiteliais basais, SSEA-1, está presente nas lesões endometrióticas⁵² e sabe-se que as mulheres com endometriose perdem, através da menstruação, maior quantidade de células da camada basal do endométrio em relação às mulheres saudáveis⁵³, o que resulta numa maior ejeção retrógrada de células estaminais para a cavidade peritoneal;
- 3) Os fatores OCT-4, SOX-15 e TWIST-1, associados às células estaminais, estão aumentados no tecido endometriótico comparativamente ao endométrio eutópico⁵⁴.

Ao contrário do que se poderia deduzir, a identificação pré-menarca de endometriose pélvica em jovens doentes não invalida a hipótese de fluxo retrógrado contendo células estaminais. Em cerca de 3-5% dos recém-nascidos do sexo feminino ocorre metrorragia neonatal visível e estima-se que uma percentagem consideravelmente maior (25-60%) sofra hemorragia uterina oculta, pelo que podem ser conduzidos até à cavidade peritoneal, mediante hemorragia neonatal retrógrada, fragmentos de tecido endometrial⁵⁵. Células endometriais progenitoras epiteliais e células estaminais mesenquimatosas atingem o peritoneu e aderem ao mesotélio neonatal, ficando possivelmente quiescentes durante cerca de uma década. Podem ser reativadas aquando da telarca, devido ao aumento dos níveis de estrogénios e potencial angiogénico associado, iniciando-se o crescimento de lesões endometrióticas^{55,56}.

Torna-se, desta forma, pertinente ampliar a teoria de Sampson, incluindo o papel do refluxo de hemorragia uterina neonatal, assim como das células estaminais, no estabelecimento da lesão por menstruação retrógrada.

Teoria da inflamação inicial e resposta imunitária ineficaz

No tópico anterior, o foco incidiu sobretudo nas características do conteúdo celular que chega ao peritoneu. Pretende-se agora alterar a perspetiva, destacando as alterações do ambiente que recebe as células estaminais e as alterações sistémicas.

Os fragmentos menstruais de endométrio induzem uma reação inflamatória na cavidade peritoneal⁵⁷, com recrutamento de neutrófilos e macrófagos para a área e libertação de citocinas quimiotáticas, prostaglandinas e mediadores angiogénicos⁵⁸. Pondera-se até que a PGE₂ seja a reguladora mestre da endometriose, atendendo às suas propriedades de estimulação esteroidogénica, de indução de proliferação celular associada, de supressão da fagocitose e de indução angiogénica⁴.

Os marcadores inflamatórios PCR e CA-125 estão aumentados⁵⁹ e maiores níveis de macrófagos, células B, T e NK estão presentes no fluido peritoneal das doentes com endometriose⁶⁰.

No entanto, apesar de aumentadas em número, estas células do sistema imunitário não são eficazes na deteção e eliminação das células endometriais ectópicas. A atividade dos linfócitos T citotóxicos e *helper* no fluido peritoneal está diminuída, assim como a ação dos macrófagos como células fagocitárias. Esta redução da atividade fagocitária deve-se à propriedade de supressão fagocitária previamente referida da PGE₂, que causa a diminuição de metaloproteinases da matriz e da expressão do recetor CD36⁵⁹. A PGE₂, induzida pela

ciclooxigenase-2 (COX-2), também promove a sobrevivência celular através da supressão de proteínas pró-apoptóticas e da estimulação de proteínas anti-apoptóticas⁶¹.

Nestas doentes, os neutrófilos parecem ser mais resistentes à apoptose espontânea⁶² e são encontradas células dendríticas imaturas – que assumem um papel na angiogénese⁶³ e não existem no peritoneu de mulheres saudáveis – nas lesões endometrióticas e na membrana peritoneal circundante⁶⁴.

A disfunção imunitária manifesta-se ainda através da redução da citotoxicidade das células “natural killer” (NK) na cavidade peritoneal, que pode dever-se ao aumento dos níveis de recetores inibitórios das NK (KIRs) verificados nestas doentes⁶⁵ e ao aumento da expressão da molécula ICAM-1 pelos macrófagos, que bloqueia a apresentação dos linfócitos às células NK⁶⁶.

Desconhece-se se a redução da citotoxicidade das NK é causa ou consequência da endometriose. Foi sugerido que integre ambas as categorias, assumindo um papel na instalação da lesão e agravando com a evolução da doença⁶⁷.

As células de resposta imunitária, o tecido degenerado e as células endometrióticas libertam mediadores pró-nociceptivos, que ativam os terminais nervosos sensitivos das lesões endometrióticas. Ocorre uma resposta mediante inflamação neurogénica, com libertação de mediadores pró-inflamatórios, sendo gerado um ciclo de retrocontrolo positivo entre ativação dos nervos sensitivos e inflamação neurogénica⁵.

Associada à resposta inflamatória está a ativação da cascata da coagulação. Ding *et al*⁶⁸ demonstraram que estão presentes agregados plaquetários nas lesões endometrióticas, em mulheres com endometriomas. Por desgranulação, as plaquetas libertam um fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), um fator angiogénico que é conhecido por promover a adesão e ativação de plaquetas, estabelecendo-se desta forma um ciclo de retrocontrolo

positivo. Nesse mesmo estudo, foi ainda demonstrado que a depleção de plaquetas em ratos se traduziu numa diminuição significativa das lesões endometrióticas.

Estas evidências sugerem um papel para os anticoagulantes no tratamento da endometriose e a alteração dos parâmetros da coagulação já verificada nestas doentes, como a diminuição do tempo de tromboplastina parcial ativada, do tempo de protrombina e aumento dos níveis de fibrinogénio plasmático, poderá auxiliar no diagnóstico e no estabelecimento do prognóstico da endometriose⁶⁹.

A resposta imunitária pode tornar-se ineficaz também devido a fatores que promovam um escape ao sistema imunitário. É o caso da galectina-1, uma proteína presente no endométrio e na decídua, com um papel relevante na implantação e na invasão do trofoblasto, cuja expressão está aumentada no endométrio eutópico das doentes com endometriose, em comparação com as mulheres saudáveis, e ainda mais aumentada nas lesões endometrióticas, em comparação com o endométrio eutópico das doentes. Há a hipótese de a galectina-1 favorecer o estabelecimento da lesão por evasão ao sistema imunitário, uma vez que promove a apoptose dos linfócitos T, e de facilitar a progressão da lesão, pois estimula a proliferação de células vasculares endoteliais⁷⁰.

A ocorrência de menstruação retrógrada induz um estado inflamatório na cavidade peritoneal também devido ao *stress* oxidativo provocado pelo excesso de ferro.

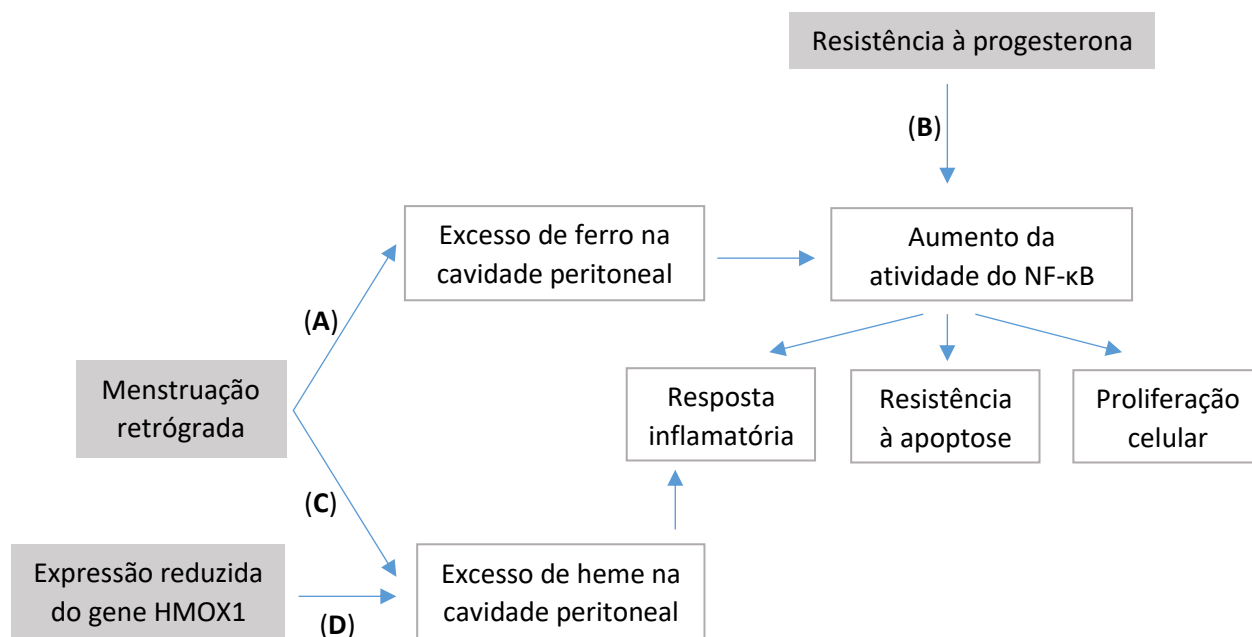


Figura 1: Apresentação sumária dos mecanismos de lesão endometriótica mediados pelo excesso de ferro e de heme, em associação com fatores genéticos e hormonais.

O excesso de ferro (Fig.1 A) faz-se notar no fluido peritoneal, nos macrófagos e nas lesões endometrióticas⁷¹ e pode ser favorecido pela abundância do fluxo menstrual e/ou por um deficiente ou sobrecarregado sistema de eliminação do ferro⁷².

Através da reação de Fenton, o ferro catalisa a produção de radicais livres⁷³. Estes promovem a atividade do fator nuclear *kappa* B (NF-κB), que aumenta a expressão de múltiplos genes codificadores de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas, moléculas de adesão, fatores de crescimento e fatores angiogénicos⁷⁴. Desta forma, o NF-κB assume um papel crucial na resposta inflamatória, na resistência à apoptose e na proliferação celular nas lesões endometrióticas. Também a resistência à progesterona (Fig. 1 B) é responsável pela manutenção dos elevados níveis de NF-κB, mais especificamente da subunidade p65⁷⁵.

A menstruação retrógrada provoca também uma sobrecarga peritoneal de hemoglobina e do seu subproduto heme (Fig. 1 C), que são fatores pró-inflamatórios e desencadeiam, mediante *stress* oxidativo, dano no mesotélio peritoneal e inflamação crónica. O excesso de heme pode ser acentuado, ainda, pela diminuição da expressão do gene HMOX1 (Fig. 1 D), que codifica a enzima heme oxigenase 1⁷⁶.

Para além da hemoglobina, estão presentes no fluxo menstrual o fator de necrose tumoral (TNF- α) e a α -enolase, que induzem a transição epitélio-mesenquimal das células mesoteliais do peritoneu. Isto resulta na retração celular e na exposição da matriz extracelular submesotelial, ou seja, num dano estrutural da camada mesotelial que pode facilitar a adesão e o crescimento das células do endométrio⁶¹.

Contribuição para o esclarecimento da etiopatogenia da endometriose

Hipóxia local

Os níveis aumentados de prostaglandinas induzem uma contração excessiva do miométrio e uma vasoconstrição arterial uterina anormal, o que resulta em hipóxia local. Esta parece favorecer o desenvolvimento de endometriose, pois promove a produção de mais prostaglandinas pró-inflamatórias, regula a expressão dos recetores estrogénicos α e β e induz a expressão de fatores angiogénicos (VEGF, indutor angiogénico rico em cisteína-61 e osteopontina).

Aparentemente, a hipóxia leva à indução da leptina, cujos recetores são expressos em vários tecidos, inclusive nos ovários e no útero. Note-se que células estromais endometriais normais não expressam leptina, podendo ser induzida, no entanto, por cultura destas em condições de hipóxia (1% de oxigénio)¹².

Demonstrou-se que os níveis de leptina estão elevados no soro e no fluido peritoneal de mulheres com endometriose e julga-se que esta promova a proliferação celular e a angiogénese. Uma experiência realizada com murinos evidenciou que a administração de antagonista da leptina reduziu os níveis de marcadores mitóticos e angiogénicos^{12,77}.

Fatores de risco

Conhecer e interpretar os fatores de risco da endometriose poderá auxiliar na compreensão da etiopatogenia da mesma.

Um dos fatores de risco é a hereditariedade: estima-se que a probabilidade de uma mulher desenvolver endometriose seja até oito vezes mais elevada se tiver familiares em primeiro grau com essa patologia^{78,79}.

Também determinadas intercorrências gestacionais, tais como a prematuridade⁸⁰ e a exposição intrauterina a dietilestilbestrol⁷⁹, podem aumentar o risco de o feto vir a desenvolver a doença em idade adulta. Já a amamentação parece exercer um efeito protetor para a mãe⁷⁹.

A ingestão regular de bebida de soja durante a infância está associada a um risco aumentado de endometriose, provavelmente devido ao seu teor de isoflavonas estruturalmente idênticas ao estradiol. Efetivamente, um estudo com modelos animais demonstrou que a administração de uma isoflavona – genisteína – em idade precoce resultou em alterações uterinas e do eixo hipotálamo-hipófise ovário. Note-se que a ingestão de bebida de soja está ainda relacionada com o desenvolvimento de leiomiomatose uterina, que é também uma patologia hormonodependente⁸⁰.

A exposição à menstruação aumenta a probabilidade de desenvolvimento de endometriose, pelo que são fatores de risco: menarca precoce, antes dos 10 anos de idade, ciclos menstruais com duração inferior a 28 dias, cataménios de duração superior a 6 dias e nuliparidade⁸⁰⁻⁸².

Acredita-se que, para além de um sintoma, a dismenorreia seja um marcador de risco, uma vez que pode estar relacionada com contrações uterinas fortes, que aumentam a ocorrência de menstruação retrógrada⁷⁹.

Atualmente, não há evidências suficientes para se confirmar com segurança o papel da vitamina D na endometriose, mas a sua carência parece ser um fator de risco modificável. Esta vitamina apresenta propriedades antiproliferativas, anti-inflamatórias e imunomoduladoras⁸³.

Parece haver maior incidência de endometriose em mulheres com efélides. A justificação é desconhecida, mas pode dever-se ao facto de a maioria destas mulheres ser altamente sensível à radiação solar e, por isso, evitarem a exposição solar, resultando em baixos níveis séricos de vitamina D⁸⁴.

O risco de desenvolver lesões endometrióticas aumenta com hábitos excessivos de consumo de etílico⁷⁹ e também o índice de massa corporal (IMC) parece ter implicações. Vários estudos evidenciaram uma relação de proporcionalidade inversa entre o IMC e a endometriose: verificou-se que mulheres com endometriose têm, frequentemente, um IMC inferior ao das mulheres saudáveis. Esta relação, ainda incompreendida, pode ter origem numa associação entre os fatores genéticos que determinam a endometriose e os correspondentes ao IMC. Também se admite que o baixo IMC se possa dever à perda de apetite causada pela dor pélvica. Se esta hipótese se confirmar, será contestada a categorização do IMC como fator de risco para endometriose.^{79,85}

Aparentemente, as dioxinas podem ter um papel na patogenia da doença. Demonstrou-se que na Bélgica, o país com maiores níveis de poluição por dioxinas do mundo, existe maior incidência de endometriose.^{1,86}

Um maior conhecimento da etiopatogenia da endometriose e dos fatores predisponentes poderá resultar no desenvolvimento de uma fórmula matemática preditiva do risco de uma utente ter endometriose, acelerando a obtenção do diagnóstico.

Adenomiose

A presença de estroma e glândulas endometriais funcionais no miométrio designa-se por adenomiose⁸⁷. Os mecanismos através dos quais se instalam as lesões são ainda, à semelhança da etiopatogenia da endometriose, uma incógnita para a comunidade científica.

Pensa-se que a adenomiose resulte da infiltração de células do endométrio basal em deiscências do miométrio, provavelmente causadas por traumatismos como, por exemplo, hipercontratibilidade ou curetagem uterina^{49,87,88}. Eventos traumáticos foram também apontados como possível causa de lesão endometriótica⁸⁹.

A incidência de adenomiose em mulheres com endometriose varia entre 27% e 43%, o que evidencia uma notável correlação entre adenomiose e endometriose⁹⁰. De facto, ambas estão associadas a espessamento da zona juncional uterina, a restrição de remodelação das artérias espiraladas e a elevados níveis de estrogénio no fluxo menstrual, comparativamente a amostras de sangue periférico e de mulheres saudáveis^{91,92}.

Em síntese, pensa-se que ambas as patologias possam ter origem em mecanismos comuns, assumindo que a deslocação de células do endométrio basal é o acontecimento crucial: deslocação por contiguidade no caso da adenomiose e deslocação mediante menstruação retrógrada, já anteriormente discutida, no caso da endometriose.

Uma doença benigna com disseminação de padrão maligno

Apesar de ser uma doença benigna, a endometriose pode disseminar-se localmente ou à distância, tal como uma patologia maligna.

Apresenta-se mais frequentemente na cavidade pélvica (predominantemente em localização ovárica), o que está de acordo com a deslocação via transtubária das células endometriais, e também o peritoneu pélvico constitui localização comum⁹³. Estima-se que ocorra em localização extragonadal em apenas 9-12% dos casos⁹⁴.

Raramente, pode ocorrer metastização via linfática, tendo sido descritos apenas cinco ocorrências de envolvimento ganglionar concomitantemente a endometriose colorretal⁹⁵. Foi também relatada a presença de lesões endometrióticas em cicatrizes abdominais e de episiotomia^{96,97}.

É evidente a analogia entre este padrão de apresentação e a metastização dos carcinomas do ovário: também estes metastizam mais frequentemente por contiguidade, para a cavidade pélvica e para o peritoneu⁹⁸, em detrimento da metastização via linfática ou sanguínea. Há, inclusivamente, relatos de mimetização de carcinoma do ovário por lesões endometrióticas:

- 1) Endometriose polipoide, uma variante de endometriose caracterizada por massas exofíticas ou polipoides de características semelhantes a pólipos endometriais, foi diagnosticada como carcinoma do ovário com disseminação peritoneal, tendo sido posteriormente evidenciado o verdadeiro diagnóstico já em contexto de laparotomia⁹⁹.
- 2) Presumiu-se o diagnóstico de carcinoma do ovário numa doente com perda ponderal, ascite, derrame pleural, marcadores tumorais CA 125 e CA 19 elevados e estudo imagiológico compatível com malignidade. No entanto a

laparotomia exploradora e o estudo histológico comprovaram que endometriose era o diagnóstico correto¹⁰⁰. De facto, há registo de relação entre ascite e endometriose e de elevação dos marcadores CA 125 e CA 19-9 em contexto de endometriose^{100,101}. Um estudo recente demonstrou, ainda, que a concentração plasmática pré-operatória de CA 125 está relacionada com o tamanho da lesão endometriótica¹⁰².

A endometriose e as metástases de carcinoma do ovário partilham outras localizações, tais como trajeto de trocar e cicatriz de cesariana¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Potencial de transformação neoplásica

A relação entre endometriose e carcinoma do ovário não se limita ao padrão de disseminação. Sabe-se que as lesões endometrióticas, especialmente na forma de endometrioma, podem evoluir para neoplasia do ovário, particularmente para carcinoma de células claras, carcinoma endometrióide e tumor seromucinoso *borderline*^{106,107}.

No entanto, tal como a etiopatogenia da endometriose, esta relação ainda não está totalmente compreendida. Julga-se que o hiperestrogenismo e o microambiente inflamatório, rico em espécies reativas de oxigênio, possa predispor à transformação neoplásica¹⁰⁶.

Estão descritos casos de transformação maligna também em localização extragonadal, nomeadamente no septo retovaginal, no cólon e na vagina. Estima-se que até 1% das mulheres com endometriose possa desenvolver uma neoplasia maligna por transformação da lesão endometriótica.¹⁰⁸

Conclusão

A endometriose é uma doença estrogénio-dependente e inflamatória, associada a disfunção imunitária e dependente da estimulação da angiogénese. Evidências comprovam que esta patologia promove um estado pró-coagulante e dá origem a uma neuromodulação, devido a fatores hormonais e inflamatórios.

A menstruação retrógrada, as características do ciclo menstrual, as particularidades das células estaminais presentes no fluxo menstrual das doentes, a disfunção do miométrio, o ambiente hipóxico gerado e a metastização vascular e linfática de células endometriais podem ser fenómenos determinantes da instalação das lesões endometrióticas. No entanto, consideram-se ainda as teorias da metaplasia celómica e dos restos embrionários, corroboradas pela ocorrência de endometriose de origem não endometriótica em doentes com agenesia uterina e no sexo masculino. Conclui-se que, individualmente, uma só teoria não tem a capacidade de justificar as várias formas de endometriose. E, efetivamente, o diverso leque de conclusões reunido pela comunidade científica apoia diferentes teorias, como foi demonstrado ao longo deste trabalho, o que nos leva a acreditar que a etiologia é multifatorial e a fisiopatologia complexa e insuficientemente esclarecida.

A dificuldade em chegar ao diagnóstico, que retarda o tratamento e compromete a qualidade de vida das doentes, é perpetuada pela necessidade de métodos invasivos: atualmente, a técnica de diagnóstico *gold standard* para endometriose é a laparoscopia¹⁰⁹.

Um conhecimento ampliado da etiopatogenia da endometriose poderá resultar no desenvolvimento de uma fórmula matemática que prediga o grau de probabilidade de uma doente ter endometriose, acelerando a pesquisa diagnóstica nos casos mais prováveis. Preferencialmente, a fórmula deveria depender de parâmetros obtidos mediante exames

complementares simples como, por exemplo, uma simples colheita de sangue da doente. São de considerar as seguintes variáveis, cuja alteração associada a endometriose já foi reconhecida: características do ciclo menstrual (valorização se ciclos com duração inferior a 28 dias e catamênios de duração superior a 6 dias), idade da menarca (valorização se previamente aos 10 anos de idade), nuliparidade, parâmetros de coagulação, níveis de leptina, efélides, índice de massa corporal (baixo peso), familiares em primeiro grau com a doença e história de consumo etílico excessivo.

Atendendo à provável relação entre hemorragia uterina neonatal e endometriose, parece pertinente realizar um estudo longitudinal que verifique a incidência de endometriose em mulheres com registo de hemorragia uterina neonatal.

Conclui-se, paradoxalmente, que muito se conhece acerca dos diversos mecanismos e fatores associados à instalação da lesão endometriótica; no entanto, a maior dificuldade parece ser o domínio holístico da sua etiopatogenia, provavelmente devido ao seu carácter multifatorial.

Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias e à Dra. Sara Campos pela disponibilidade e amabilidade com que me orientaram e apoiaram ao longo do processo de redação deste trabalho. O fascínio que manifestam pelo tema, assim como o seu distinto domínio, foi essencial para acentuar a minha curiosidade pelo mesmo e, ao realizar este trabalho, pude experienciar a alegria que Albert Einstein referiu:

“A tarefa essencial do professor é despertar a alegria de trabalhar e de conhecer.”

Referências

1. Burney RO, Giudice LC. Endometriosis. In: *Endocrinology: Adult and Pediatric*. Seventh Ed. Elsevier Inc.; 2015. p. 2242–2254.e5.
2. Asran M, Rashid A, Szklaruk J. Hepatic Endometriosis Mimicking Metastatic Disease: A Case Report and Review of the Literature. *Obstet Gynecol Radilogy*. 2010;4(11):26–31.
3. Mehedintu C, Plotogea M, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med Life*. 2014;7(3):349–57.
4. Wu M-H, Lu C-W, Chuang P-C, Tsai S-J. Prostaglandin E2: the master of endometriosis? *Exp Biol Med*. 2010;235(6):668–77.
5. Laux-Biehlmann A, D’hooghe T, Zollner TM. Menstruation pulls the trigger for inflammation and pain in endometriosis. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(5):270–6.
6. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, D’Hooghe T, De Cicco Nardone F, De Cicco Nardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: A multicenter study across ten countries. *Fertil Steril*. 2011;96(2):366–373.e8.
7. Brosens I, Benagiano G. History of Endometriosis: A 20th-Century Disease. In: *Endometriosis: Science and Practice*. 2012. p. 3–6.
8. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and Pathophysiology of Endometriosis. *Fertil Steril*. 2012;98(3):511–519.
9. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obs Gynecol*. 1927;14:422–69.

10. Cron RS, Gey G. The viability of the cast-off menstrual endometrium. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;13(5):645–7.
11. Cramer DW. The Relation of Endometriosis to Menstrual Characteristics, Smoking, and Exercise. *JAMA J Am Med Assoc.* 1986;255(14):1904.
12. Hsiao K, Lin S, Wu M, Tsai S. Pathological functions of hypoxia in endometriosis 3 . *HYPOXIA REGULATES ABERRANT.* 2015;352–66.
13. Laufer MR, Sanfilippo J, Rose G. Adolescent endometriosis: Diagnosis and treatment approaches. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2003;16(3 SUPPL.):3–11.
14. Dhesi AS, Morelli SS. Endometriosis : a role for stem cells. 2015;11:35–49.
15. Mok-Lin EY, Wolfberg A, Hollinquist H, Laufer MR. Endometriosis in a Patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome and Complete Uterine Agenesis: Evidence to Support the Theory of Coelomic Metaplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23(1):e35–7.
16. Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. Retrograde Menstruation in Healthy Women and in Patients With Endometriosis. *J Am Coll Obstet Gynecol.* 1984;64:151–4.
17. Signorile PG, Baldi A. New evidence in endometriosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2015;60:19–22.
18. Du H, Taylor HS. Contribution of Bone Marrow-Derived Stem Cells to Endometrium and Endometriosis. *Stem Cells.* 2007;25(8):2082–6.
19. Gruenwald P. Origin of endometriosis from the mesenchyme of the celomic walls. *Am J Obs Gynecol.* 1942;44(3):470–4.

20. Rock JA, Markham SM. Pathogenesis of endometriosis. *Lancet*. 1992;340:1264–7.
21. Kohei Matsuura Hideyuki Ohtake Hidetaka Katabuchi Hitoshi Okamura. Coelomic Metaplasia Theory of Endometriosis: Evidence from in vivo Studies and an in vitro Experimental Model. *Gynecol Obs Invest*. 1999;47(suppl 1):18–22.
22. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril*. 1997;68(4):585–96.
23. Troncon JK, Zani AC, Vieira AD, Poli-Neto OB, Nogueira AA, Rosa-E-Silva JC. Endometriosis in a Patient with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2014;2014:376231.
24. Jabr F, Mani V. An unusual cause of abdominal pain in a male patient. *Avicenna J Med*. 2014;4:99–101.
25. Pinkert TC, Catlow CE, Straus R. Endometriosis of the urinary bladder in a man with prostatic carcinoma. *Cancer*. 1979;43(4):1562–7.
26. Fukunaga M. Paratesticular endometriosis in a man with a prolonged hormonal therapy for prostatic carcinoma. *Pathol Res Pract*. 2012;208(1):59–61.
27. Schrodt GR, Alcorn MO, Ibanez J. Endometriosis of the male urinary sytem: a case report. *J Urol*. 1980;124:722–724.
28. Sampson JA. Metastatic or embolic endometriosis, due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the venous circulation. *Am J Pathol*. 1927;3(2):93–110.43.
29. Jerman LF, Hey-Cunningham a. J. The Role of the Lymphatic System in Endometriosis: A Comprehensive Review of the Literature. *Biol Reprod*. 2015;92(3):64–64.

30. Cassina PC, Weder W, Hauser M, Kacl G, Imthurn B, Schröder S. Catamenial Hemoptysis. *Chest*. 1997;111(5):1447–50.
31. Jubanyik KJ, Comite F. Extrapelvic Endometriosis. *Obstet Gynecol Clin*. 1997;24(2):411–40.
32. Russell WW. Aberrant portions of the müllerian duct found in an ovary: ovarian cysts of müllerian origin. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1899;10(2):8–10.
33. Nawroth F, Rahimi G, Nawroth C, Foth D, Ludwig M, Schmidt T. Is there an association between septate uterus and endometriosis? *Hum Reprod*. 2006;21(2):542–4.
34. Tsai S, MH W, Lin C, Sun H, Chen H. Regulation of steroidogenic acute regulatory protein expression and progesterone production in endometriotic stromal cells. 2001;86:5765–73.
35. Huhtinen K, Desai R, Stahle M, Salminen A, Handelsman DJ, Perheentupa A, et al. Endometrial and endometriotic concentrations of estrone and estradiol are determined by local metabolism rather than circulating levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4228–35.
36. Morotti M, Remorgida V, Venturini PL, Ferrero S. Endometriosis in menopause: A single institution experience. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(6):1571–5.
37. Serdar E, Bulun E. Endometriosis. *N Engl J Med*The New Engl J Med Downloaded. 2009;360:268–79.
38. Noble LS, Takayama K, Zeitoun KM, Putman JM, Alan D, Hinshelwood MM, et al. Prostaglandin E 2 Stimulates Aromatase Expression in. 1997;82(2):600–6.
39. Capellino S, Montagna P, Villaggio B, Sulli A, Soldano S, Ferrero S, et al. Role of

- estrogens in inflammatory response: Expression of estrogen receptors in peritoneal fluid macrophages from endometriosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1069:263–7.
40. Akoum A, Kong J, Metz C, Beaumont MC. Spontaneous and stimulated secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage migration inhibitory factor by peritoneal macrophages in women with and without endometriosis. *Fertil Steril.* 2002;77(5):989–94.
 41. Nothnack W, Alali Z. Recent advances in the understanding of endometriosis: the role of inflammatory mediators in disease pathogenesis and treatment. *F1000Research.* 2016;5(0):1–9.
 42. Han SJ, Jung SY, Wu SP, Hawkins SM, Park MJ, Kyo S, et al. Estrogen Receptor β Modulates Apoptosis Complexes and the Inflammasome to Drive the Pathogenesis of Endometriosis. *Cell.* 2015;163(4):960–74.
 43. Liang Y, Yao S. Potential role of estrogen in maintaining the imbalanced sympathetic and sensory innervation in endometriosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2016;424:42–9.
 44. Cheng YH, Imir A, Fenkci V, Yilmaz MB, Bulun SE. Stromal cells of endometriosis fail to produce paracrine factors that induce epithelial 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene and its transcriptional regulator Sp1: a mechanism for defective estradiol metabolism. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4).
 45. Gargett CE. Stem cells in human reproduction. *Reproduction.* 2010;140(1):1–2.
 46. Padykula H a, Coles LG, Okulicz WC, Rapaport SI, McCracken J a, King NW, et al. The basalis of the primate endometrium: a bifunctional germinal compartment. *Biol Reprod.* 1989;40(3):681–90.
 47. Chan RWS. Clonogenicity of Human Endometrial Epithelial and Stromal Cells. *Biol*

- Reprod. 2004;70(6):1738–50.
48. Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, Nguyen HPT, Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biol Reprod.* 2009;80(6):1136–45.
 49. Gargett CE. Uterine stem cells: What is the evidence? *Hum Reprod Update.* 2006;13(1):87–101.
 50. Lin J, Xiang D, Zhang J, Allickson J, Xiang C. Plasticity of human menstrual blood stem cells derived from the endometrium. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2011;12(5):372–80.
 51. Nikoo S, Ebtekar M, Jeddi-Tehrani M, Shervin A, Bozorgmehr M, Vafaei S, et al. Menstrual blood-derived stromal stem cells from women with and without endometriosis reveal different phenotypic and functional characteristics. *Mol Hum Reprod.* 2014;20(9):905–18.
 52. Valentijn AJ, Palial K, Al-Lamee H, Tempest N, Drury J, Von Zglinicki T, et al. SSEA-1 isolates human endometrial basal glandular epithelial cells: Phenotypic and functional characterization and implications in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod.* 2013;28(10):2695–708.
 53. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2725–36.
 54. Proestling K, Birner P, Balendran S, Nirtl N, Marton E, Yerlikaya G, et al. Enhanced expression of the stemness-related factors OCT4, SOX15 and TWIST1 in ectopic endometrium of endometriosis patients. *Reprod Biol Endocrinol.* 2016;14(1):81.
 55. Brosens I, Benagiano G. Is neonatal uterine bleeding involved in the pathogenesis of endometriosis as a source of stem cells? *Fertil Steril.* 2013;100(3):622–3.

56. Gargett CE, Schwab KE, Brosens JJ, Puttemans P, Benagiano G, Brosens I. Potential role of endometrial stem/progenitor cells in the pathogenesis of early-onset endometriosis. *Mol Hum Reprod.* 2014;20(7):591–8.
57. Manuscript A. Sterile inflammation : sensing and reacting to damage. 2010;10(12):826–37.
58. Koch a E, Polverini PJ, Kunkel SL, Harlow L a, DiPietro L a, Elner VM, et al. Interleukin-8 as a macrophage-derived mediator of angiogenesis. *Science.* 1992;258(5089):1798–801.
59. Králíčková M, Vetvicka V. Immunological aspects of endometriosis: a review. *Ann Transl Med.* 2015;3(11):153.
60. Ho HN, Chao KH, Chen HF, Wu MY, Yang YS, Lee TY. Peritoneal natural killer cytotoxicity and CD25+ CD3+ lymphocyte subpopulation are decreased in women with stage III-IV endometriosis. *Hum Reprod.* 1995;10(10):2671–5.
61. Kobayashi H, Higashiura Y, Shigetomi H, Kajihara H. Pathogenesis of endometriosis: The role of initial infection and subsequent sterile inflammation (Review). *Mol Med Rep.* 2014;9(1):9–15.
62. Kwak J-Y, Park S-W, Kim K-H, Na Y-J, Lee K-S. Modulation of neutrophil apoptosis by plasma and peritoneal fluid from patients with advanced endometriosis. *Hum Reprod.* 2002;17(3):595–600.
63. Fainaru O, Adini A, Benny O, Adini I, Short S, Bazinet L, et al. Dendritic cells support angiogenesis and promote lesion growth in a murine model of endometriosis. *FASEB J.* 2008;22(2):522–9.
64. Schulke L, Berbic M, Manconi F, Tokushige N, Markham R, Fraser IS. Dendritic cell

- populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2009;24(7):1695–703.
65. Wu MY, Yang JH, Chao KH, Hwang JL, Yang YS, Ho HN. Increase in the expression of killer cell inhibitory receptors on peritoneal natural killer cells in women with endometriosis. *Fertil Steril.* 2000;74(6):1187–91.
 66. Viganò P, Gaffuri B, Somigliana E, Busacca M, Di Blasio AM, Vignali M. Expression of intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 mRNA and protein is enhanced in endometriosis versus endometrial stromal cells in culture. *Mol Hum Reprod.* 1998;4(12):1150–6.
 67. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in Endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2011;65(1):1–10.
 68. Ding D, Liu X, Duan J, Guo SW. Platelets are an unindicted culprit in the development of endometriosis: Clinical and experimental evidence. *Hum Reprod.* 2015;30(4):812–32.
 69. Wu Q, Ding D, Liu X, Guo S-W. Evidence for a Hypercoagulable State in Women With Ovarian Endometriomas. *Reprod Sci.* 2015;22(9):1107–14.
 70. Vergetaki A, Jeschke U, Vrekoussis T, Taliouri E, Sabatini L, Papakonstanti EA, et al. Galectin-1 overexpression in endometriosis and its regulation by neuropeptides (CRH, UCN) indicating its important role in reproduction and inflammation. *PLoS One.* 2014;9(12):1–17.
 71. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinouadaki I. Pathogenesis of endometriosis: The role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;286(1):99–103.

72. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. *Reproduction*. 2002;123(2):217–26.
73. Rahman T, Hosen I, Islam MMT, Shekhar HU. Oxidative stress and human health. *Adv Biosci Biotechnol*. 2012;3(7):997–1019.
74. González-Ramos R, Donnez J, Defrère S, Leclercq I, Squifflet J, Lousse JC, et al. Nuclear factor-kappa B is constitutively activated in peritoneal endometriosis. *Mol Hum Reprod*. 2007;13(7):503–9.
75. González-Ramos R, Rocco J, Rojas C, Sovino H, Poch A, Kohen P, et al. Physiologic activation of nuclear factor kappa-B in the endometrium during the menstrual cycle is altered in endometriosis patients. *Fertil Steril*. 2012;97(3):645–51.
76. Van Langendonck A, Casanas-Roux F, Donnez J. Oxidative stress and peritoneal endometriosis. *Fertil Steril*. 2002;77(5):861–70.
77. Styer AK, Sullivan BT, Puder M, Arsenault D, Petrozza JC, Serikawa T, et al. Ablation of leptin signaling disrupts the establishment, development, and maintenance of endometriosis-like lesions in a murine model. *Endocrinology*. 2008;149(2):506–14.
78. Simpson JL, Elias S, Malinak LR, Buttram VC. Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am J Obstet Gynecol*. 1980;137(3):327–31.
79. McLeod BS, Retzliff MG. Epidemiology of endometriosis: An Assessment of Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(2):389–96.
80. Upson K, Sathyanarayana S, Scholes D, Holt VL. Early-life factors and endometriosis risk. *Fertil Steril*. 2015;104(4):964–971e5.
81. Laganà AS, Sturlese E, Retto G, Sofo V, Triolo O. Interplay between Misplaced Müllerian-Derived Stem Cells and Peritoneal Immune Dysregulation in the

- Pathogenesis of Endometriosis. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:527041.
82. Wei M, Cheng Y, Bu H, Zhao Y, Zhao W. Length of Menstrual Cycle and Risk of Endometriosis: A Meta-Analysis of 11 Case-Control Studies. *Medicine.* 2016;95(9):1–6.
 83. Colonese F, Laganà AS, Colonese E, Sofo V, Salmeri FM, Granese R, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in gynaecological and obstetric diseases: An overview on a hot topic. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
 84. Viganò P, Somigliana E, Panina P, Rabellotti E, Vercellini P, Candiani M. Principles of phenomics in endometriosis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(3):248–59.
 85. Ferrero S, Anserini P, Remorgida V, Ragni N. Body mass index in endometriosis. 2005;121:94–8.
 86. Martínez-Zamora MA, Mattioli L, Parera J, Abad E, Coloma JL, Van Babel B, et al. Increased levels of dioxin-like substances in adipose tissue in patients with deep infiltrating endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;30(5):1059–68.
 87. Benagiano G, Habiba M, Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: An update. *Fertil Steril.* 2012;98(3):572–9.
 88. Larsen SB, Lundorf E, Forman A, Dueholm M. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(2):206–11.
 89. Canis M, Bourdel N, Houille C, Gremeau AS, Botchorishvili R, Matsuzaki S. Endometriosis may not be a chronic disease: An alternative theory offering more optimistic prospects for our patients. *Fertil Steril.* 2016;105(1):32–4.
 90. Yazbeck C, Falcone S, Ballout A, Gauché-Cazalis C, Epelboin S, Patrat C, et al. Adénomyose et implantation : mise au point. *Gynecol Obstet Fertil.* 2015;43(10):665–

- 9.
91. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: Tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(4):529–38.
92. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta.* 2013;34(2):100–5.
93. Vercellini P, Trespidi L, De Giorgi O, Cortesi I, Parazzini F, Crosignani PG. Endometriosis and pelvic pain: relation to disease stage and localization. *Fertil Steril.* 1996;65(2):299–304.
94. Jakhmola CK, Kumar A, Sunita BS. Expect the unexpected: Endometriosis mimicking a rectal carcinoma in a post-menopausal lady. *J Minim Access Surg.* 2016;12(2):179–81.
95. Ojeda C, Ribeiro L, Aguilar-Nascimento J. Disseminação linfática na endometriose colorretal. *Rev Col Bras Cir.* 2000;27:282–3.
96. Wolf GC, Singh KB. Cesarean Scar Endometriosis: A Review.
97. Luterek K, Barcz E, Bablok L, Wierzbicki Z. Giant recurrent perineal endometriosis in an episiotomy scar - a case report. *Ginekol Pol.* 2013;84(8):726–9.
98. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol.* 2010;177(3):1053–64.
99. Yamada Y, Miyamoto T, Horiuchi A, Ohya A, Shiozawa T. Polypoid endometriosis of the ovary mimicking ovarian carcinoma dissemination: A case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(5):1426–30.

100. Goumenou A, Matalliotakis I, Mahutte N, Koumantakis E. Endometriosis mimicking advanced ovarian cancer. *Fertil Steril*. 2006;86(1):2005–7.
101. Nakagawa N, Koda H, Nitta N, Nakahara Y, Uno J, Hashimoto T, et al. Reactivity of CA19-9 and CA125 in histological subtypes of epithelial ovarian tumors and ovarian endometriosis. *Acta Med Okayama*. 2015;69(4):227–35.
102. Karimi-zarchi M, Dehshiri-zadeh N, Sekhavat L. Correlation of CA-125 serum level and clinico- pathological characteristic of patients with endometriosis. 2016;14(11):713–8.
103. Danielpour PJ, Layke JC, Durie N, Glickman LT. Scar endometriosis - a rare cause for a painful scar: A case report and review of the literature. *Can J Plast Surg*. 2010;18(1):19–20.
104. Vukšić T, Rastović P, Dragišić V. Abdominal Wall Endometrioma after Laparoscopic Operation of Uterine Endometriosis. *Case Rep Surg*. 2016;2016:1–3.
105. Morice P, Camatte S, Larregain-Fournier D, Thoury A, Duvillard P, Castaigne D. Port-site implantation after laparoscopic treatment of borderline ovarian tumors. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5 Pt 2):1167–70.
106. Manuscript A, Proximity I. Pathogenesis and the role of ARID1A mutation in endometriosis-related ovarian neoplasms. *Adv Anat Pathol*. 2013;20:45–52.
107. Han L, Zheng A, Wang H. Clear cell carcinoma arising in previous episiotomy scar: a case report and review of the literature. *J Ovarian Res*. 2016;9(1):1.
108. Elisabetta M. Malignant Transformation of Vaginal Endometriosis – A Review of Literature. 2016;
109. Nasr A. Is there a role for laparoscopy in the diagnosis and treatment of infertility in

the 21st century? Middle East Fertil Soc J. 2010;15(3):150–2.