

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Artigo de Revisão Bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

ETIOPATOGENIA DA ENDOMETRIOSE

Cristina Bragança

Orientador

Dr. Joaquim Jesus Gonçalves

Porto 2013

Resumo

A endometriose é uma das doenças ginecológicas mais frequentes da mulher em idade reprodutiva, caracterizando-se pela presença de tecido endometrial, com epitélio glandular e estroma, fora da cavidade uterina. Esta é uma das principais causas de dor pélvica crónica e infertilidade. A variabilidade das manifestações clínicas, associado à falta de marcadores biológicos específicos, contribuem para que muitas vezes permaneça por diagnosticar ou sejam feitos diagnósticos incorretos. O diagnóstico é feito através da visualização direta dos implantes, por laparotomia ou laparoscopia, com confirmação histológica.

A etiopatogenia da endometriose não está ainda esclarecida, o que tem levado à formulação de várias hipóteses para a origem das células endometrióticas, bem como para os factores que estão envolvidos no desenvolvimento da doença.

As células podem ter origem no tecido endometrial por refluxo de conteúdo menstrual (menstruação retrógrada), nas células mesoteliais do peritoneu por processos de metaplasia (metaplasia celómica), nas células endometriais que circulam nos vasos sanguíneos e linfáticos (metástases linfovasculares), nas células remanescentes de origem mulleriana (restos embrionários) e nas células indiferenciadas provenientes do endométrio ou da medula óssea existentes em circulação.(células progenitoras).

As células endometrióticas têm a capacidade de adesão, invasão e proliferação em locais fora da cavidade uterina. A presença e sobrevivência dos tecidos ectópicos parece ser influenciada por factores genéticos, disfunções ao nível do sistema imunitário, desregulações hormonais e capacidade de formação de novos vasos.

O conhecimento das teorias da histogénese e dos factores que contribuem para o desenvolvimento da endometriose podem auxiliar na compressão dos mecanismos possivelmente envolvidos na sua etiopatogenia.

Palavras-chave: angiogénese, endometriose, genética, histogénese, hormonas, sistema imunitário, vasculogénese

Abstract

Endometriosis, one of the most common gynecological diseases among women in reproductive age, is defined by the presence of endometrial glands and stroma outside the uterine cavity. This disease is a major cause of chronic pelvic pain and infertility. The diversity of clinical manifestations, associated with the lack of specific biological markers, often leads to misdiagnosing or even undiagnosing. Diagnosis is based on visualization of endometriotic cells and confirmed histologically.

Pathogenesis of endometriosis is still unclear. Many theories have been proposed to explain the origin of endometriotic cells and factors involved in the development of this disease.

Cells may originate in endometrial menstrual reflux (retrograde menstruation), mesothelial cells of the peritoneum by metaplasia (coelomic metaplasia), endometrial cells circulating in blood and lymph vessels (lymphovascular metastasis), remaining cells of mullerian origin (embryonic rest) and undifferentiated cells from endometrium or bone marrow on circulation (stem cells).

Endometriotic cells are capable of adhesion, invasion and proliferation outside the uterine cavity. The presence and survival in ectopic tissues appears to be influenced by genetic factors, dysfunction of immune system, hormonal deregulation and ability to form new vessels.

The knowledge of the histogenesis theories and factors which contribute for the development of endometriosis can assist in the understanding of mechanisms possibly involved in the pathogenesis of endometriosis.

Key words: angiogenesis, endometriosis, genetics, histogenesis, hormones, immune system, vasculogenesis

Agradecimentos

Ao meu orientador Dr. Joaquim Jesus Gonçalves, pela competência científica e acompanhamento do trabalho, pela disponibilidade e pelas palavras de incentivo.

Índice

Introdução	1
Etiopatogenia	3
<i>Teorias da origem celular</i>	3
a) Menstruação retrógrada	3
b) Metaplasia celómica	4
c) Metástases linfovasculares	4
d) Restos embrionários	4
e) Células progenitoras	5
e.1) Origem no útero	5
e.2) Origem na medula óssea	6
<i>Factores para o desenvolvimento</i>	7
a) Genética	7
b) Sistema imunitário	9
b.1) Actividade inflamatória	9
b.2) Células imunitárias	10
b.1.1) Linfócitos T	11
b.1.2) Linfócitos B	11
b.1.3) Células <i>Natural Killer</i>	12
b.1.4) Outras células	12
c) Hormonas	13
c.1) Estrogénio	13
c.2) Progesterona	15
d) Angiogénese/vasculogénese	15
Conclusão	17
Referências Bibliográficas	19

Introdução

Descrita pela primeira vez pelo médico alemão Daniel Shroen em 1690¹, a endometriose é uma das doenças ginecológicas mais frequentes e surge principalmente nas mulheres em idade reprodutiva², afectando cerca de 6 a 10%.³ Esta patologia benigna, dependente do estrogénio e crónica caracteriza-se pelo crescimento de tecido endometrial, com epitélio glandular e estroma, em locais fora da cavidade uterina.^{4,5} Embora seja mais frequentemente encontrada no peritoneu pélvico, nos ovários e no septo retovaginal, estão também relatados casos em locais mais incomuns como o diafragma, o pericárdio, a pleura, a bexiga, o cérebro e a pele.
4-6

A endometriose apresenta uma grande variabilidade relativamente à sua apresentação clínica, idade de apresentação, evolução, resposta ao tratamento e taxa de recorrência.⁷ Esta diversidade tem levado à especulação de que os casos superficiais e assintomáticos possam ser uma entidade semelhante a um tumor benigno e que a doença apenas se torna sintomática quando é capaz de desencadear uma resposta inflamatória.⁸

As principais manifestações clínicas são a dor pélvica e a infertilidade.⁴ A dor é geralmente crónica e pode estar associada a dismenorreia, dispareunia, dor pélvica profunda e dor abdominal inferior com ou sem dor lombar, ocorrendo de forma contínua ou intermitente ao longo do ciclo menstrual.⁶ Ocasionalmente, surgem sintomas intestinais e urinários, entre os quais náuseas, saciedade precoce, disquezia e disúria;^{5,6} por não serem específicos e sugerirem doenças como o síndrome do intestino irritável e a doença inflamatória pélvica, contribuem para que a endometriose permaneça por diagnosticar ou seja diagnosticada incorretamente.⁹ No entanto, a ciclicidade dos sintomas e a coincidência com o cataménio devem apontar para o seu diagnóstico.⁶ O processo inflamatório inerente a esta condição estimula as terminações nervosas na cavidade pélvica, contribuindo não só para a dor, como também para a infertilidade. A infertilidade pode ser o resultado da alteração da função tubárica, diminuição da receptividade do endométrio, desenvolvimento comprometido dos oócitos e embrião e fenómenos aderenciais ao nível das trompas – factor tubar.⁴

Atualmente, não se conhecem marcadores periféricos específicos da endometriose. O diagnóstico baseia-se na visualização direta dos implantes, por laparotomia ou laparoscopia, com confirmação histológica.^{3,10} Apesar de estar descrita

há mais de 300 anos, não existe um consenso relativamente à sua etiologia e patogenia. A compreensão dos mecanismos da doença torna-se importante não só para estabelecer novas formas de diagnóstico, mas também para desenvolver novas abordagens terapêuticas que limitem a sintomatologia e melhorem a fertilidade.

Desta forma, proponho-me a fazer uma descrição dos mecanismos que pretendem explicar a origem e o desenvolvimento da endometriose, entre os quais as teorias da histogénese e os factores genéticos, imunológicos, hormonais e vasculares.

Etiopatogenia

Apesar de ser uma patologia bastante comum entre as mulheres, a etiopatogenia da endometriose não está completamente esclarecida e nenhuma das diversas teorias propostas apresenta uma causa definitiva.⁵ Pensa-se que existam múltiplos factores predisponentes de origem genética e ambiental, bem como uma resposta imunitária e hormonal deficiente, a contribuir para a sobrevivência das células endometriais fora da cavidade uterina.⁷

Teorias da origem celular

a) Menstruação retrógrada

Atualmente, a teoria da menstruação retrógrada, descrita por Sampson em 1927, é a hipótese mais amplamente aceite para a origem da endometriose.¹ Ao propor que alguns fragmentos do endométrio refluxam e passam através das trompas em direção à cavidade pélvica, onde podem aderir, implantar e proliferar,^{4,5} sugere que ocorre um processo semelhante a um autotransplante.¹ Em 1938, este mecanismo foi observado em mulheres, com a visualização da extrusão de sangue menstrual das trompas através de laparoscopia e laparotomia.¹¹ A constatação de que a doença apenas se desenvolve nas espécies em que ocorre menstruação, quando as trompas são fisiologicamente saudáveis, e a localização anatómica das lesões endometrióticas em locais de refluxo das trompas apoiam esta hipótese.¹² Além disso, ocorrem maiores volumes de refluxo nas mulheres com endometriose e esta condição é verificada em raparigas jovens com amenorreia primária e obstrução ao fluxo menstrual.^{5,11}

Contudo, não é possível explicar a presença de células endometrióticas fora da cavidade peritoneal ou os casos raros na puberdade precoce, nos homens, nos recém-nascidos e nas mulheres após a menopausa.^{1,5} Cerca de 90% das mulheres têm menstruação retrógrada mas nem todas desenvolvem a doença.^{6,12} Esta teoria não é suficiente para clarificar a origem da endometriose, sendo necessário considerar outros factores e/ou mecanismos que possam atuar juntamente com esta.

b) Metaplasia celômica

A teoria da metaplasia celômica sugere que a ocorrência de metaplasia das células mesoteliais do peritoneu, possivelmente por efeito de factores ambientais, infecciosos ou hormonais, está na origem dos endometriomas do ovário e da endometriose retovaginal.^{4,11}

O peritoneu, a pleura, o pericárdio e os ductos mullerianos provêm da mesma linhagem celular, a parede celômica do embrião em desenvolvimento. Com efeito, poder-se-iam explicar os casos raros nos homens, na puberdade precoce, em alguns locais ectópicos distantes e nas mulheres com ausência congénita de estruturas mullerianas ou sem menstruação.^{5,11} No entanto, é necessário encontrar evidências diretas da formação de ambos os conteúdos glandular e estromal através deste mecanismo.¹²

c) Metástases linfovasculares

A teoria das metástases linfovasculares defende que as células endometriais deslocam-se da cavidade uterina até aos locais distantes, como o diafragma, o pericárdio ou o cérebro, através dos vasos sanguíneos ou linfáticos.^{5,12}

A presença de tecido endometrial na vasculatura do útero¹¹ e nos linfonodos da drenagem uterina¹³ apoia esta hipótese, que também pode explicar os casos de endometriose extra-peritoneal. Como estes não correspondem à maioria dos casos, é pouco provável que seja o principal mecanismo de origem da doença.

d) Restos embrionários

A teoria dos restos embrionários propõe que ocorrem defeitos durante o período da embriogénese, com permanência de células de origem mulleriana em locais fora da cavidade uterina; por influência de diversos estímulos, estas células originam tecido endometrial. Tecidos endometróticos foram encontrados em autópsias realizadas a fetos, nas localizações mais frequentes da doença.^{1,12} Embora puramente hipotética e ainda não comprovada, pode muito bem explicar os casos raros de endometriose nos recém-nascidos e no homem, uma vez que as estruturas sexuais femininas,

formandas no início desenvolvimento embrionário, apenas regridem após a ativação do genoma masculino.¹¹

Teoricamente, podem existir tecidos endometriais em qualquer local do trajeto do sistema mulleriano embrionário.

e) Células progenitoras

A teoria das células progenitoras defende a existência de células provenientes da camada basal do endométrio ou da medula óssea com capacidade de diferenciação em tecido endometrial e em circulação na corrente sanguínea.¹

As células progenitoras - células indiferenciadas com capacidade de autorrenovação e de produção de células filhas que iniciam processos de diferenciação - residem em estruturas anatómicas denominadas nichos;¹¹ estes proporcionam o microambiente essencial ao equilíbrio entre a manutenção do estado indiferenciado, a autorrenovação e o início dos processos de diferenciação e proliferação, quando há necessidade de reparação tecidual.¹⁴ Estas células têm sido descritas em diversos tecidos e órgãos humanos, como pele, intestino e medula óssea.^{11,15}

e.1) Origem no útero

As células progenitoras parecem ser responsáveis pelo processo cíclico de regeneração endometrial que ocorre durante o período de vida reprodutivo da mulher; por esta sua grande importância, é possível que também tenham influência na etiopatogenia da endometriose.^{11,14}

Várias evidências apontam para a existência de uma população de células progenitoras no tecido endometrial. Como não são conhecidas características morfológicas ou marcadores específicos, os estudos baseiam-se essencialmente na procura de células que apresentem as suas propriedades.¹⁴

- capacidade de clonogenicidade e proliferação

Chan *et al.*¹⁶ verificaram a formação de dois tipos de colónias a partir de células endometriais: colónias de células grandes e dispersas, em número reduzido e com alta capacidade proliferativa, que sugeriram ser derivadas de células progenitoras

endometriais; e muitas colónias densas de células pequenas e baixo potencial proliferativo, sugerindo serem derivadas de células filhas. Gargett *et al.*¹⁷ chegaram exatamente às mesmas conclusões, ao desenvolver um estudo semelhante.

*Schwab et al.*¹⁵ estudaram tecidos de endométrio inativo e nas fases secretora e proliferativa, não tendo encontrado diferenças significativas na capacidade de clonogenicidade e proliferação. Tendo em conta que o endométrio inativo é constituído apenas pela camada basal, sugeriram a presença de um nicho de células progenitoras nesta camada, que pode persistir após a menopausa. Desta forma, poder-se-ia explicar a regeneração endometrial e os casos raros de endometriose encontrados em mulheres após a menopausa, submetidas a terapia hormonal de substituição.

- capacidade de diferenciação

Através do isolamento e cultura prolongada de células endometriais sem marcadores de superfície, correspondentes a células progenitoras, Kato *et al.*¹⁸ obtiveram células que apresentavam marcadores de superfície epitelial ou estromal. Para além da capacidade de diferenciação, verificou-se o potencial de formação dos dois componentes do tecido endometrial.

Foram também desenvolvidos condrócitos, adipócitos, células musculares lisas e osteócitos a partir de células endometriais, quando colocadas nos meios de cultura apropriados.^{17,19}

e.2) Origem na medula óssea

Evidências recentes apontam para a existência de células progenitoras derivadas da medula óssea como possível fonte de células progenitoras no endométrio. Estas já foram observadas na corrente sanguínea e demonstraram ter capacidade de diferenciação em diversas linhagens celulares, tais como células endoteliais, hepatócitos, neurónios, pele, cardiomiócitos e epitélio gastrointestinal.^{11,14,20} A relativa taxa de insucesso das técnicas de ablação endometrial, com desenvolvimento de um endométrio normal,¹¹ e a ocorrência de endometriose em mulheres sem útero, ou em homens submetidos a terapias com altas doses de estrogénio,¹² sugerem a existência de uma fonte não endometrial de células progenitoras.

Num estudo realizado por Taylor *et al.*,²¹ foi demonstrada a presença de células derivadas da medula óssea no endométrio de quatro mulheres após transplante. A sua

presença em áreas focais apoia também a origem comum das células endometriais epiteliais e estromais, ou seja, as duas linhagens celulares podem derivar da mesma célula progenitora endometrial. Estudos semelhantes observaram a presença de células epiteliais e estromais com genótipo XY no endométrio de mulheres, após o transplante de medula óssea proveniente de indivíduos do sexo masculino.^{20,22}

Parecem existir células no endométrio com capacidade de autorrenovação e diferenciação em diferentes linhas celulares. Independentemente da origem no endométrio ou na medula óssea, estas podem circular nos vasos sanguíneos e originar os tecidos endometrióticos.

Leyendecker *et al.*²³ verificaram um padrão semelhante de expressão cíclica dos receptores hormonais nos implantes endometriais e na camada basal do endométrio, bem como a perda de maior quantidade de camada basal nas mulheres com endometriose. Sabendo que ocorre um maior fluxo retrógrado nestas mulheres e que as células progenitoras provavelmente se encontram na camada basal, os tecidos ectópicos peritoneais poderão também resultar da menstruação retrógrada de células progenitoras endometriais.

Factores para o desenvolvimento

Qualquer que seja a origem das células endometrióticas, a presença da doença tem sido associada à capacidade de adesão, invasão e proliferação dos tecidos fora da cavidade uterina. Factores genéticos, imunológicos, hormonais e vasculares parecem ser essenciais na sobrevivência das células e desenvolvimento da endometriose.^{2,3}

a) Genética

A endometriose é considerada uma doença complexa, o resultado da interação entre factores ambientais e genéticos. Várias evidências apoiam uma susceptibilidade genética no risco de desenvolver a doença, verificando-se um maior número de casos

nos familiares e irmãos de indivíduos afectados, assim como concordância entre gémeos homozigóticos e heterozigóticos.^{22,24,25}

Ao ser considerada uma doença poligénica, torna-se difícil estabelecer quais os genes implicados na sua etiopatogenia – a contribuição individual é geralmente pequena, muitos genes estão envolvidos e a sua expressão é influenciada por factores ambientais.²⁴

Estudos recentes têm revelado uma associação entre o desenvolvimento da endometriose e polimorfismos genéticos, incluindo genes envolvidos nos processos de inflamação (interleucinas (IL), factor de necrose tumoral α e β (FNT α e β)), apoptose e regulação do ciclo celular (Fas, ligando Fas (FasL)), sistema imunitário, enzimas metabólicas e receptores, receptores hormonais (receptores de estrogénios α e β (RE α e β), receptores de progesterona A e B (RP-A e RP-B)) e sistemas de remodelação tecidual e factores de crescimento (quimiocina regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais (RANTES), factor de crescimento endotelial vascular (FCEV)), ou seja, factores que se pensam estar envolvidos na etiopatogenia da doença.^{24,26-31} A replicação dos estudos nos diferentes grupos étnicos tem levado a uma discrepância de resultados, provavelmente devido a diferenças nas frequências dos alelos e a interações intergénicas. Ou seja, pode haver uma associação positiva entre um polimorfismo e a doença numa determinada etnia, mas não noutra.^{27,29} A análise da expressão dos perfis genéticos no endométrio de mulheres com e sem endometriose tem mostrado um grande número de genes desregulado, o que sugere que a patologia encontrada nos implantes se encontre também neste tecido.³²

A epigenética corresponde a um processo de modificação do genoma, sem que ocorra alteração das sequências ou conteúdo do DNA, e engloba a acção de factores de transcrição e vários mecanismos, como a metilação do DNA e a modificação de histonas.³³ Modificações epigenéticas parecem também estar envolvidas em muitas das alterações que ocorrem na endometriose.²⁸

A primeira evidência desta relação foi relatada por *Wu et al.*,³⁴ através de um estudo que demonstrou a hipermetilação do promotor do gene HOXA10 no endométrio de mulheres com endometriose, quando comparado com o endométrio normal. Mais recentemente, também foi demonstrada a hipermetilação associada ao gene HOXA11.³⁵ Estes factores de transcrição são importantes para a função uterina e a sua expressão encontra-se aumentada a meio da fase secretora da menstruação,

quando ocorre a implantação. No entanto, na endometriose, ocorre uma diminuição da expressão destes genes, provavelmente devido à hipermetilação que conduz ao seu silenciamento, podendo ser uma das causas dos defeitos de receptividade uterina encontrados nestas mulheres.^{34,35}

Os mecanismos epigenéticos parecem estar implicados nas alterações hormonais e imunológicas desta doença. Com efeito, foi observada a diminuição da expressão do co-ativador Hic-5 dos receptores da progesterona,³⁶ a hipermetilação do promotor dos receptores de progesterona B, com consequente expressão reduzida,³⁷ e a hipometilação do promotor do receptor de estrogénios β , com consequente expressão aumentada;³⁸ estes achados podem contribuir para a resistência à progesterona e a dependência dos estrogénios verificadas na endometriose. Além disso, processos epigenéticos parecem estar envolvidos na regulação da resposta imunológica, como a apresentação de antigénios, diferenciação dos linfócitos T, expressão de citocinas e funções efetora e de memória.³³

A expressão aumentada das DNA metiltransferases no endométrio e nos implantes pode igualmente contribuir para os anormais processos de metilação que se têm detectado nesta doença.^{35,39}

Todas estas evidências sustentam a influência de uma componente genética no desenvolvimento da endometriose.

b) Sistema imunitário

A endometriose relaciona-se, muito provavelmente, com alterações ao nível do sistema imunitário, sendo-lhe concedido um papel tanto no início como no desenvolvimento da doença.

b.1) Atividade inflamatória

A endometriose tem sido classificada como uma doença inflamatória não só localizada, com alteração da função das células imunitárias e da secreção de citocinas no líquido peritoneal,⁴⁰ mas também generalizada, com elevados níveis de marcadores inflamatórios, como o antigénio do cancro 125 (CA-125) e a proteína C reativa (PCR), e sintomas constitucionais, como febre, fraqueza e mal-estar.⁴¹

Durante o ciclo menstrual, as células imunitárias no endométrio encontram-se diminuídas no endométrio até à fase pré-menstrual. Nesse momento, por influência da diminuição dos níveis de progesterona, a quantidade de citocinas e quimiocinas aumenta no tecido perivascular, o que facilita a invasão por leucócitos; o aumento destas células culmina na libertação de metaloproteínas, dano tecidual e ocorrência do cataménio.⁸

Na endometriose, a diminuição dos receptores de progesterona contribui para um estado de resistência a esta hormona, o que simula a fase menstrual nos implantes e endométrio e conduz a um estado de inflamação crónica.⁸ São várias as citocinas encontradas em valores elevados no líquido peritoneal e, por vezes, soro das mulheres, como RANTES, FNT α , proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1) e IL-1, 6 e 8.^{3,30,40} As citocinas intervêm no recrutamento de células imunitárias e proliferação de células endometriais/endometrióticas que, por sua vez, produzem estas substâncias imunomodadoras.^{4,40} Além destas alterações, ocorre disfunção ao nível das células imunitárias.

b.2) Células imunitárias

Durante o ciclo menstrual, o endométrio é infiltrado por várias células imunitárias, cuja integridade funcional é essencial para os processos da implantação ou menstruação. Em condições fisiológicas normais, as células endometriais apresentam uma função supressora sobre o sistema imunitário que varia significativamente entre as fases proliferativa e secretora;⁴² ocorre supressão durante a fase proliferativa para induzir uma tolerância imunológica necessária à implantação do embrião.⁷ No entanto, na endometriose, não se verifica esta flutuação da atividade supressora, mantendo-se durante a fase proliferativa.⁴² As células imunitárias desempenham um papel na eliminação, remodelação e reparação do endométrio durante o ciclo menstrual e a diminuição das suas funções parece contribuir para a permanência de células endometriais viáveis na cavidade uterina.⁷

Células endometriais, bem como linfócitos T, macrófagos, células *Natural Killer* (NK), células B e plasmócitos, foram detectadas nos linfonodos da drenagem uterina. Em mulheres com a doença, verificou-se um número igualmente elevado de células endometriais, mas um número reduzido de células imunitárias.¹³ Estes resultados sugerem que existe um mecanismo de proteção imunitária durante o cataménio, necessário para conter as células endometriais nos linfonodos regionais e impedir a sua disseminação e o estabelecimento dos implantes.

Aparentemente, um defeito nos processos de imunovigilância parece ser o responsável pela deficiente eliminação das células endometriais ectópicas pelos leucócitos peritoneais.⁵

b.1.1) Linfócitos T

Estudos demonstram que as capacidades proliferativa e citotóxica dos linfócitos T encontram-se diminuídas nas mulheres com endometriose. As células endometrióticas e endometriais apresentam uma proteína de superfície (FasL) que induz a apoptose destes linfócitos, ao ligar-se a um receptor correspondente na sua superfície. Como já referido, há um aumento dos níveis de IL-8 no líquido peritoneal e em circulação, o que contribui para o aumento da expressão desta proteína.⁴³

Os linfócitos T reguladores têm uma função supressora no sistema imunitário e os seus níveis encontram-se normalmente aumentados no endométrio durante a fase proliferativa, para que ocorra a implantação, diminuindo na fase secretora.⁷ Na endometriose, a sua quantidade mantém-se elevada durante esta fase, o que interfere com capacidade fagocítica, citotóxica e de reconhecimento antigénico das células imunitárias.^{42,44} Verifica-se que os valores de linfócitos T reguladores encontram-se igualmente aumentados nos implantes endometrióticos. O FCEV e os estrogénios induzem a proliferação destas células imunitárias e observam-se valores elevados nos tecidos endometriais ectópicos e eutópicos das mulheres com a doença.^{7,44}

b.1.2) Linfócitos B

Os linfócitos B apresentam, muito provavelmente, um papel importante na etiopatogenia da endometriose, através da produção de anticorpos com resposta específica contra o endométrio, bem como de anticorpos comumente encontrados em várias doenças autoimunes.³⁰

Vários estudos têm comprovado a presença de quantidades elevadas de anticorpos anti-endométrio, não só no soro de mulheres com endometriose, mas também nas secreções vaginais e cervicais.^{43,45} Estes anticorpos parecem ter afinidade para diferentes antigénios endometriais, como a transferrina, a glicoproteína α 2-Heremans-Schmidt e a laminina-1, e pensa-se que o último seja um dos possíveis responsáveis pelo elevado número de abortos que se observa.^{8,46}

Tem sido reportada uma maior incidência de anticorpos característicos de doenças autoimunes, tais como anticorpos antinucleares, anti-DNA e anti-

fosfolípidos,⁴³ e uma maior frequência deste tipo de doenças, como fibromialgia, lúpus sistêmico eritematoso ou artrite reumatoide.^{8,47} A partilha de algumas das suas características, como auto-anticorpos, disfunção de células imunitárias e associação a outras doenças autoimunes, leva a ponderar que a endometriose tem como base um processo auto-imune.⁴⁷ Todavia, a presença de auto-anticorpos não é exclusiva destas doenças, uma vez que podem estar presentes em situações de cancro, grande dano tecidual e até em indivíduos saudáveis.⁸

b.1.3) Células *Natural Killer*

As células NK têm a capacidade de induzir apoptose em células marcadas pelo sistema imunitário e parecem ser um dos factores responsáveis pela inexistência de células endometriais na cavidade peritoneal das mulheres, apesar da ocorrência tão elevada de refluxo menstrual. A perda da sua função pode conduzir à sobrevivência destas células, sendo este um processo base na etiopatogenia da endometriose.⁴³ (9)

A redução da atividade citotóxica das células NK tem sido documentada no sangue e líquido peritoneal de mulheres com a doença, principalmente durante a fase folicular, altura em que as células endometriais sofrem refluxo e devem ser eliminadas.^{43,48} Alguns factores podem explicar as alterações das suas funções, tais como a presença de inibidores da atividade citotóxica, que parecem ser produzidos quer por células endometriais ectópicas e eutópicas, quer por macrófagos, e o aumento da expressão de receptores inibidores na superfície destas células.^{48,49}

As alterações na imunidade inata mediada pelas células NK podem promover disfunções ao nível da imunidade adaptativa e explicar o aumento da auto-reatividade verificada nesta doença: devido à incapacidade de eliminar células apresentadoras de antígenos endometriais, estes podem ser apresentados a células T e B, com iniciação de uma resposta autoimune e produção de auto-anticorpos.⁴⁷

b.1.4) Outras células

Os macrófagos, células com capacidade fagocítica e de apresentação antigénica, e as células dendríticas (CD), células apresentadoras de antígenos, estão também envolvidas no processo de remoção das células endometriais durante o cataménio.

Nas mulheres com endometriose, não se verificam níveis aumentados de macrófagos na cavidade uterina durante a fase menstrual, o que pode contribuir para a persistência de células endometriais viáveis.⁵⁰ No entanto, parece haver um

recrutamento precoce de macrófagos ativados para os implantes. Embora a sua função citotóxica esteja diminuída, são responsáveis pela produção de citocinas inibidoras de mecanismos da imunidade celular, factores angiogénicos e factores de crescimento, o que pode condicionar o estabelecimento e desenvolvimento da doença.^{7,49}

Tanto no endométrio como nos implantes e cavidade peritoneal, os níveis de CD imaturas encontram-se elevados, enquanto os de CD maduras estão diminuídos. Parece haver um recrutamento de CD imaturas para os locais de implantação, onde se encontram antigénios ectópicos, mas uma alteração no seu processo de maturação que condiciona a eliminação das células.⁵¹

É importante referir que as disfunções no recrutamento de células imunitárias, bem como ao nível das suas funções, têm se verificado tanto no endométrio como nos implantes, embora por vezes com características diferentes.⁷ Assim, parece ocorrer um mecanismo inadequado de eliminação das células endometriais durante o cataménio, bem como alterações ao nível das funções dos leucócitos peritoneais, o que, em conjunto, cria um microambiente que se auto-influencia e facilita o desenvolvimento e progressão da doença.

c) Hormonas

O estrogénio e a progesterona são reguladores essenciais do tecido endometrial durante as várias fases do ciclo menstrual. Embora ambos os tecidos endometrial e endometriótico possuam receptores de estrogénio (RE) e de progesterona (RP), o tecido endometriótico difere do normal em relação à produção de citocinas e prostaglandinas, síntese e metabolismo do estrogénio e resposta à progesterona.^{32,52}

c.1) Estrogénio

Algumas características da endometriose, como a ocorrência durante a idade reprodutiva, associação a processos proliferativos dentro e fora do útero e resposta inflamatória exacerbada nos tecidos eutópicos e ectópicos, levam a considerar uma relação entre a endometriose e o aumento da estimulação pelo estrogénio.⁴⁹

Ao contrário do que acontece no endométrio normal, a enzima aromatase, essencial à síntese de estrogénios a partir de androgénios, tem sido encontrada nos

tecidos endometrióticos e endometriais de mulheres com a doença.^{53,54} Esta alteração pode estar relacionada não só com a presença de elevadas concentrações de estrogénio nestes tecidos e no conteúdo menstrual, mas também com a regressão das lesões endometrióticas após a utilização de inibidores da aromatase.^{49,52}

O estrogénio, proveniente da circulação e da produção local, parece regular o crescimento dos tecidos endometrióticos, tendo sobre estes uma forte atividade mitótica. No endométrio normal, esta hormona atua através dos respectivos receptores existentes na superfície, os RE α e os RE β .³² Os RE α , os principais mediadores da acção do estrogénio, estimulam a proliferação e indução da expressão dos RP, enquanto os RE β têm uma função oposta.⁵³ Estudos têm demonstrado níveis elevados de RE β e reduzidos de RE α nos implantes endometrióticos, quando comparados com o endométrio normal.^{38,55} Trukhacheva *et al.*⁵⁶ relataram que os níveis elevados de RE β são responsáveis pelos reduzidos de RE α , ao verificar que o seu bloqueio aumenta o nível de expressão dos RE α ; observaram também que este bloqueio diminui a proliferação dos tecidos endometrióticos. Além disso, tem se especulado que o RE β é, em parte, responsável pela elevada síntese prostaglandinas e ciclo-oxigenase 2 (COX2) que se verifica na doença.³²

Foram relatadas outras alterações ao nível da regulação da síntese do estrogénio na endometriose. O factor esteroideogénico 1, interveniente na ativação da aromatase, encontra-se também regulado de forma diferente nos implantes e no endométrio, sendo a sua expressão mais elevada no primeiro.³² Além disso, os níveis da enzima 17 β hidroxisteroide desidrogenase 1 (17 β HSD1), que intervém na síntese do estrogénio, parecem estar elevados nos implantes, enquanto que os níveis da 17 β HSD2, que inativa o estrogénio, encontram-se reduzidos.^{52,57,58}

A prostaglandina E2 (PGE2) é um potente estimulador da expressão da aromatase nos tecidos endometriais eutópicos e ectópicos.⁴ Por sua vez, o estrogénio promove a produção de PGE2, através da estimulação da enzima ciclo-oxigenase tipo 2 (COX-2). Um ciclo contínuo de produção local de estrogénios e PGE2 é estabelecido, favorecendo as características proliferativas e inflamatórias da endometriose.⁵² Também se verifica a expressão aumentada da COX-2 nestes tecidos.⁵³

c.2) Progesterona

O estrogénio promove a resposta dos tecidos endometriais à progesterona, induzindo a expressão dos seus receptores; o RP-A é um repressor das ações desta hormona, enquanto o RP-B é potenciador.⁵⁹ Verifica-se que os níveis de RP-B nos tecidos endometrióticos expostos a grandes quantidades de estrogénio não se encontram elevados, indicando que a sua expressão e, conseqüentemente, a ação da progesterona estão comprometidos.³² De facto, os RP-B estão significativamente mais reduzidos nos implantes do que no endométrio normal.^{36,37,59} A deficiência do REα parece ser o responsável pela incapacidade do estrogénio promover a expressão dos RP; a indução da expressão de RP pelo REα em células epiteliais malignas da mama sugere esta relação.³²

A progesterona normalmente estimula a atividade da enzima 17βHSD2, tendo uma ação anti-estrogénica. A resistência à sua ação pode também contribuir para os níveis elevados de estrogénio que se observam na endometriose.^{4,52}

Em conjunto, estas evidências apontam para importância da ação do estrogénio e da progesterona, bem como da sua interação, na proliferação de tecidos endometriais em locais ectópicos.

d) Angiogénese/vasculogénese

Uma vez que a endometriose se caracteriza pela existência de tecidos em locais ectópicos, é inerente considerar a formação de novos vasos que garantam a oxigenação e suprimento de nutrientes necessários à sua sobrevivência e proliferação.⁶⁰ Efetivamente, as lesões endometrióticas apresentam tipicamente uma densa vascularização, isto é, são dotadas de um potencial angiogénico.^{2,6}

O desenvolvimento dos vasos pode ocorrer quer por formação de novos a partir de pré-existentes – angiogénese –, quer a partir de células progenitoras endoteliais – vasculogénese –, podendo a medula óssea apresentar, também neste processo, um papel importante.⁶⁰

No endométrio, a formação de novos vasos é regulada por vários factores angiogénicos, entre os quais o FCEV parece ser o mais importante.² A sua presença

foi já demonstrada no endométrio humano e as suas concentrações parecem estar aumentadas no líquido peritoneal de mulheres com endometriose.^{10,61} Um estudo realizado por Donnez *et al.*⁶¹ comparou a quantidade de FCEV no endométrio de mulheres com e sem endometriose, através de biópsias do tecido em diferentes fases do ciclo menstrual; verificou-se que os níveis deste factor não variam durante o ciclo menstrual das mulheres sem a doença e que são maiores durante a fase secretora tardia das mulheres com doença. Um padrão semelhante foi encontrado nos implantes endometrióticos. Estes resultados sugerem que o endométrio das mulheres com endometriose é mais propício a implantação e sobrevivência e que os tecidos ectópicos podem ter origem nas células endometriais.

A presença de células progenitoras endoteliais em circulação, que intervêm na vascularização durante a cicatrização, isquemia de membros ou remodelação após enfarte agudo do miocárdio, parecem ter um papel importante na formação dos novos vasos nos tecidos ectópicos.⁶² (53) Neste contexto, Mints *et al.*⁶³ efetuaram um estudo numa mulher que engravidou dois anos após ter feito um transplante de medula óssea; ao realizar biópsias endometriais durante a cesariana e após um ano, verificaram a existência de uma percentagem considerável de células endoteliais derivadas do dador.

Os factores que estimulam a mobilização de células progenitoras endoteliais da medula óssea, como o FCEV e o factor de crescimento fibroblástico do tipo 2, têm uma maior expressão em mulheres com endometriose e que o estrogénio, hormona essencial nesta doença, induz a proliferação e mobilização destas células.^{10,60}

Inicialmente, os implantes não possuem um suprimento sanguíneo próprio e sofrem hipóxia - o principal estimulante para a formação de novos vasos. Este fenómeno conduz à expressão elevada do factor induzido pela hipóxia (HIF-1) e factor derivado das células estromais, que intervêm no recrutamento de células progenitoras endoteliais para os locais isquémicos.⁶⁰ A inibição destes factores parece conduzir à diminuição do recrutamento das células progenitoras endoteliais e da vascularização dos implantes endometrióticos. Embora seja um fenómeno que provavelmente ocorre nas mulheres, esta inibição apenas foi observada em estudos realizados em ratos.⁶²

Em conjunto, estas observações apoiam a importância fundamental do desenvolvimento de novos vasos na sobrevivência e proliferação dos implantes que caracterizam a endometriose.

Conclusão

A endometriose é uma das doenças ginecológicas mais frequentes da mulher na idade reprodutiva e uma grande causa de dor pélvica crónica e infertilidade. Caracteriza-se pela presença de células endometriais em locais fora da cavidade uterina, sendo que a sua etiopatogenia não se encontra totalmente esclarecida. Entre todas as teorias e factores propostos, nenhum é suficiente para esclarecer a etiopatogenia da doença.

A teoria da menstruação retrógrada é a hipótese mais amplamente aceite para a origem das células endometriais ectópicas, independentemente destas derivarem do próprio tecido endometrial ou da medula óssea. A presença de células progenitoras e endometriais nos vasos e linfonodos regionais parece apoiar a disseminação destas através da circulação sanguínea e linfática, podendo explicar, juntamente com o refluxo menstrual, a origem dos implantes peritoneais e extra-peritoneais.

Existem vários factores possivelmente envolvidos no desenvolvimento dos implantes, entre os quais genéticos, imunológicos, hormonais e vasculares.

A susceptibilidade com componente genético parece estar relacionada com as alterações que influenciam o sistema imunitário, o metabolismo das hormonas e a própria regulação genética.

Disfunções ao nível do sistema imunitário conduzem a uma resposta inflamatória exacerbada e à permanência das células endometriais na cavidade uterina e das células endometrióticas. Não está esclarecido se os defeitos na imunovigilância estão relacionados com uma disfunção primária ao nível da imunidade inata (células NK, macrófagos, CD) ou celular (linfócitos T e B), nem se as alterações se devem primariamente à resposta inflamatória ou defeitos das células imunitárias.

A desregulação hormonal parece estar relacionada com a presença da aromatase nos tecidos endometriais e endometrióticos, conduzindo a um estado de estimulação pelo estrogénio e resistência à progesterona, que favorece as características proliferativas e inflamatórias da endometriose.

A formação de novos vasos é essencial para a sobrevivência e proliferação dos implantes endometrióticos, sendo que células progenitoras provenientes da medula óssea podem ter novamente um papel importante, verificando-se um maior número de factores que aumentam a mobilização destas células nas mulheres com a doença.

Atualmente, um grande conjunto de evidências aponta para a existência de diferenças ao nível do endométrio de mulheres com e sem endometriose. Parece ser óbvio que, combinado com uma predisposição genética e alterações nas funções imunológica e endócrina, este tenha um papel importante na origem e desenvolvimento da doença.

Nenhum dos factores propostos é suficiente para esclarecer a patogenia da endometriose. Por ser uma doença tão complexa, o mais provável é que ocorra uma interação entre eles que contribua para o seu estabelecimento. Possivelmente, a influência de cada factor varia consoante as mulheres, ou seja, é possível que os componentes alterados numa determinada mulher não sejam os mesmos encontrados noutra. A verdade é que todos os factores foram já observados em mulheres afectadas e parecem influenciar-se mutuamente. Assim, torna-se necessário realizar estudos que englobem os componentes genético, imunológico, hormonal e vascular, bem como as suas interações, para compreender os mecanismos que condicionam o desenvolvimento da endometriose.

Referências Bibliográficas

1. Signorile PG, Baldi A. Endometriosis: new concepts in the pathogenesis. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2010;42:778-80.
2. Nap AW, Groothuis PG, Demir AY, Evers JL, Dunselman GA. Pathogenesis of endometriosis. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology* 2004;18:233-44.
3. Giudice LC, Kao LC. Endometriosis. *Lancet* 2004;364:1789-99.
4. SE B. Endometriosis. *The New England journal of medicine* 2009;360:268-79.
5. Baldi A, Campioni M, Signorile PG. Endometriosis: pathogenesis, diagnosis, therapy and association with cancer (review). *Oncology reports* 2008;19:843-6.
6. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *The New England journal of medicine* 2010;362:2389-98.
7. Berbic M, Fraser IS. Regulatory T cells and other leukocytes in the pathogenesis of endometriosis. *Journal of reproductive immunology* 2011;88:149-55.
8. Barrier BF. Immunology of endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology* 2010;53:397-402.
9. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL. Economic burden of endometriosis. *Fertility and sterility* 2006;86:1561-72.
10. May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH, Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Human reproduction update* 2011;17:637-53.
11. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1127:106-15.
12. Burney RO, Giudice LC. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. *Fertility and sterility* 2012;98:511-9.
13. Berbic M, Ng CH, Black K, et al. A Novel Pilot Study of Endometrial Stromal Cells and Immune Cell Populations in Sentinel Uterine-Draining Lymph Nodes During the Menstrual Cycle and in Endometriosis. *Reproductive sciences* 2013.

14. Gargett CE. Uterine stem cells: what is the evidence? *Human reproduction update* 2007;13:87-101.
15. Schwab KE, Chan RW, Gargett CE. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. *Fertility and sterility* 2005;84 Suppl 2:1124-30.
16. Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biology of reproduction* 2004;70:1738-50.
17. Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, Nguyen HP, Wu D. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. *Biology of reproduction* 2009;80:1136-45.
18. Kato K, Yoshimoto M, Kato K, et al. Characterization of side-population cells in human normal endometrium. *Human reproduction* 2007;22:1214-23.
19. Wolff EF, Wolff AB, Hongling D, Taylor HS. Demonstration of multipotent stem cells in the adult human endometrium by in vitro chondrogenesis. *Reproductive sciences* 2007;14:524-33.
20. Cervello I, Gil-Sanchis C, Mas A, et al. Bone marrow-derived cells from male donors do not contribute to the endometrial side population of the recipient. *PloS one* 2012;7:e30260.
21. Taylor HS. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;292:81-5.
22. Dun EC, Taylor RN, Wieser F. Advances in the genetics of endometriosis. *Genome medicine* 2010;2:75.
23. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Human reproduction* 2002;17:2725-36.
24. Montgomery GW, Nyholt DR, Zhao ZZ, et al. The search for genes contributing to endometriosis risk. *Human reproduction update* 2008;14:447-57.
25. Bischoff FZ, Simpson JL. Heritability and molecular genetic studies of endometriosis. *Human reproduction update* 2000;6:37-44.

26. Falconer H, D'Hooghe T, Fried G. Endometriosis and genetic polymorphisms. *Obstetrical & gynecological survey* 2007;62:616-28.
27. Marqui A. Polimorfismos genéticos e endometriose: a contribuição dos genes que regulam a função vascular e o remodelamento de tecidos. *Rev Assoc Med Bras* 2012;58:620-32.
28. Rotman C, Fischel L, Cortez G, et al. A search to identify genetic risk factors for endometriosis. *American journal of reproductive immunology* 2013;69:92-5.
29. Tempfer CB, Simoni M, Destenaves B, Fauser BC. Functional genetic polymorphisms and female reproductive disorders: part II--endometriosis. *Human reproduction update* 2009;15:97-118.
30. Bianco B, Andre GM, Vilarino FL, et al. The possible role of genetic variants in autoimmune-related genes in the development of endometriosis. *Human immunology* 2012;73:306-15.
31. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinoudaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. *Archives of gynecology and obstetrics* 2012;286:99-103.
32. Bulun SE, Monsavais D, Pavone ME, et al. Role of estrogen receptor-beta in endometriosis. *Seminars in reproductive medicine* 2012;30:39-45.
33. Guo SW. Epigenetics of endometriosis. *Molecular human reproduction* 2009;15:587-607.
34. Wu Y, Halverson G, Basir Z, Strawn E, Yan P, Guo SW. Aberrant methylation at HOXA10 may be responsible for its aberrant expression in the endometrium of patients with endometriosis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005;193:371-80.
35. Szczepanska M, Wirstlein P, Skrzypczak J, Jagodzinski PP. Expression of HOXA11 in the mid-luteal endometrium from women with endometriosis-associated infertility. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2012;10:1.
36. Aghajanova L, Velarde MC, Giudice LC. The progesterone receptor coactivator Hic-5 is involved in the pathophysiology of endometriosis. *Endocrinology* 2009;150:3863-70.

37. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in endometriosis. *Epigenetics : official journal of the DNA Methylation Society* 2006;1:106-11.
38. Xue Q, Lin Z, Cheng YH, et al. Promoter methylation regulates estrogen receptor 2 in human endometrium and endometriosis. *Biology of reproduction* 2007;77:681-7.
39. Wu Y, Strawn E, Basir Z, Halverson G, Guo SW. Aberrant expression of deoxyribonucleic acid methyltransferases DNMT1, DNMT3A, and DNMT3B in women with endometriosis. *Fertility and sterility* 2007;87:24-32.
40. Agic A, Xu H, Finas D, Banz C, Diedrich K, Hornung D. Is endometriosis associated with systemic subclinical inflammation? *Gynecologic and obstetric investigation* 2006;62:139-47.
41. Olovsson M. Immunological aspects of endometriosis: an update. *American journal of reproductive immunology* 2011;66 Suppl 1:101-4.
42. Basta P, Majka M, Jozwicki W, et al. The frequency of CD25+CD4+ and FOXP3+ regulatory T cells in ectopic endometrium and ectopic decidua. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2010;8:116.
43. Osuga Y, Koga K, Hirota Y, Hirata T, Yoshino O, Taketani Y. Lymphocytes in endometriosis. *American journal of reproductive immunology* 2011;65:1-10.
44. Berbic M, Hey-Cunningham AJ, Ng C, et al. The role of Foxp3+ regulatory T-cells in endometriosis: a potential controlling mechanism for a complex, chronic immunological condition. *Human reproduction* 2010;25:900-7.
45. Gajbhiye R, Sonawani A, Khan S, et al. Identification and validation of novel serum markers for early diagnosis of endometriosis. *Human reproduction* 2012;27:408-17.
46. Inagaki J, Hao L, Nakatsuka M, et al. A possible mechanism of autoimmune-mediated infertility in women with endometriosis. *American journal of reproductive immunology* 2011;66:90-9.
47. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease? *Trends in molecular medicine* 2003;9:223-8.

48. Sikora J, Mielczarek-Palacz A, Kondera-Anasz Z. Role of natural killer cell activity in the pathogenesis of endometriosis. *Current medicinal chemistry* 2011;18:200-8.
49. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2001;96:21-34.
50. Berbic M, Schulke L, Markham R, Tokushige N, Russell P, Fraser IS. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis. *Human reproduction* 2009;24:325-32.
51. 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. *Human reproduction* 2009;24:1695-703.
52. Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, Sasano H. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance. *Journal of molecular endocrinology* 2000;25:35-42.
53. Bukulmez O, Hardy DB, Carr BR, Word RA, Mendelson CR. Inflammatory status influences aromatase and steroid receptor expression in endometriosis. *Endocrinology* 2008;149:1190-204.
54. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biology of reproduction* 1997;57:514-9.
55. Brandenberger AW, Lebovic DI, Tee MK, et al. Oestrogen receptor (ER)-alpha and ER-beta isoforms in normal endometrial and endometriosis-derived stromal cells. *Molecular human reproduction* 1999;5:651-5.
56. Trukhacheva E, Lin Z, Reierstad S, Cheng YH, Milad M, Bulun SE. Estrogen receptor (ER) beta regulates ERalpha expression in stromal cells derived from ovarian endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2009;94:615-22.
57. Zeitoun K, Takayama K, Sasano H, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998;83:4474-80.

58. Bulun SE, Cheng YH, Pavone ME, et al. 17Beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 deficiency and progesterone resistance in endometriosis. *Seminars in reproductive medicine* 2010;28:44-50.
59. Attia GR, Zeitoun K, Edwards D, Johns A, Carr BR, Bulun SE. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000;85:2897-902.
60. Laschke MW, Giebels C, Menger MD. Vasculogenesis: a new piece of the endometriosis puzzle. *Human reproduction update* 2011;17:628-36.
61. Donnez J, Smoes P, Gillerot S, Casanas-Roux F, Nisolle M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Human reproduction* 1998;13:1686-90.
62. Laschke MW, Giebels C, Nickels RM, Scheuer C, Menger MD. Endothelial progenitor cells contribute to the vascularization of endometriotic lesions. *The American journal of pathology* 2011;178:442-50.
63. Mints M, Jansson M, Sadeghi B, et al. Endometrial endothelial cells are derived from donor stem cells in a bone marrow transplant recipient. *Human reproduction* 2008;23:139-43.