

Παθογένεση της ενδομητρίωσης, κλασικές θεωρίες και νεότερα δεδομένα

Κωνσταντίνος Παπαδιάς, Αρετή Αυγουλέα, Ειρήνη Λαμπρινουδάκη, Μ. Κρεατσά, Γεώργιος Χριστοδουλάκος

Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αρεταίειο Νοσοκομείο

Αλληλογραφία: Ειρήνη Λαμπρινουδάκη, Β' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών,
Αρεταίειο Νοσοκομείο, Βασ. Σοφίας 76, 11528 Αθήνα
Τηλ.: 2107286284
Fax: 2107233330

Περίληψη

Η ενδομητρίωση αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο και η σαφής αιτιοπαθογένεσή της είναι άγνωστη μέχρι σήμερα. Οι κλασικές θεωρίες της εμφύτευσης, της μεταπλασίας και της επαγωγής έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν την παθογένεσή της. Βασιζόμενοι στις κλασικές θεωρίες και κυρίως σε αυτή της εμφύτευσης από τον Sampson, που μέχρι σήμερα είναι και η πιο ευρέως αποδεκτή, πολλοί συγγραφείς εμπλέκουν ανοσολογικούς μηχανισμούς στην ανάπτυξή της. Βάσει αυτών των νεότερων δεδομένων, ελαττωματικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για τις γυναίκες που θα αναπτύξουν ενδομητρίωση γιατί βοηθούν την προσκόλληση, την παραμονή και την ανάπτυξη του έκτοπου ενδομητρικού ιστού. Άλλες μελέτες εξετάζουν ενδοκρινολογικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση αυτής της νόσου ενώ παράλληλα γονιδιακοί παράγοντες και γενετικοί πολυμορφισμοί έχει θεωρηθεί ότι μπορεί να αποτελούν προδιαθεσικούς παράγοντες ανάπτυξης αυτής της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: παθογένεση ενδομητρίωσης, θεωρία εμφύτευσης, θεωρία μεταπλασίας, θεωρία επαγωγής

Ενδομητρίωση

Ως ενδομητρίωση ορίζουμε την παρουσία έκτοπου λειτουργικού ενδομητρικού ιστού στις ωοθήκες, στους ιερομητρικούς συνδέσμους, στο δουλγασίο, αλλά και σε άλλες περιοχές με μικρότερη συχνότητα, όπως για παράδειγμα στις σάλπιγγες, στην επιφάνεια του ορογόνου της μήτρας, στο ορθοκολπικό διάφραγμα, στο σιγμοειδές κόλον, στο περιτόναιο της πυέλου και στο λεπτό έντερο. Έκτοπος ενδομητρικός ιστός έχει επίσης βρεθεί στον ομφαλό, σε κοιλιακές ουλές, στους μαστούς, στα άκρα, στην

υπεζωοτική κοιλότητα και στο πνευμονικό παρέγχυμα (Novak et al., 1970).

Βασικότερα κλινικά χαρακτηριστικά της ενδομητρίωσης αποτελούν η δυσπαρευνεία, η δυσμηνόρροια, το χρόνιο πυελικό άλγος και η υπογονιμότητα. Η κλινική εικόνα της δεν είναι ξεκαθαρισμένη και αυτό δυσχεραίνει και καθυστερεί τη διάγνωσή της. Η παρακολούθηση των γυναικών που πάσχουν από αυτή τη χρόνια νόσο είναι πολύπλοκη και η θεραπεία είναι κυρίως συμπτωματολογική και λιγότε-

ρο αιτιολογική (Cedars, 2003).

Η ενδομητρίωση αποτελεί αινιγματική νόσο, της οποίας η σαφής αιτιοπαθογένεση παραμένει μέχρι σήμερα άγνωστη. Η θεωρία της εμφύτευσης, της μεταπλασίας και της επαγωγής αποτελούν τις τρεις κλασικές θεωρίες που έχουν προσπαθήσει να εξηγήσουν την αιτιοπαθογένεσή της, χωρίς όμως αποτέλεσμα. Άλλες θεωρίες βασιζόμενες στη λεμφογενή και αιματογενή διασπορά των ενδομητρικών κυττάρων προσπαθούν να δώσουν μια εξήγηση για την αιτιοπαθογένεση της αινιγματικής αυτής νόσου. Το παλινδρομηθέν αίμα κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως διά μέσου των ωαγωγών φτάνει στην περιτοναϊκή κοιλότητα, αλλά αυτό που δεν γνωρίζουμε είναι τι ευνοεί την ανάπτυξη και την αύξηση αυτού του ιστού στην περιτοναϊκή κοιλότητα κάποιων γυναικών και τη συρρίκνωση και απορρόφησή του σε κάποιες άλλες. Από τη στιγμή που θα εμφυτευτεί ο έκτοπος ενδομητρικός ιστός υπακούει στα κυκλικά ορμονικά ερεθίσματα του φυσιολογικού κύκλου με αποτέλεσμα να αποπίπτει και να αιμορραγεί κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως. Υπάρχουν κάποιες συνθήκες που ευνοούν την παλινδρομηση του αίματος κατά την έμμηνο ρύση και κατ' επέκταση την ανάπτυξη ενδομητρίωσης, όπως για παράδειγμα η στένωση του τραχηλικού στομίου, οι επίκτητες ανωμαλίες καθώς και η ατρησία και το εγκάρσιο διάφραγμα του κόλπου (Novak et al., 1970).

Η επίπτωση ενδομητρίωσης δείχνει ότι αυξάνει και εξαιτίας διαφόρων κοινωνικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η καθυστερημένη ανάπτυξη, το οικογενειακό ιστορικό της νόσου, η χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων και η έκθεση σε κάποιες τοξίνες (Cramer, 1987). Ενδομητρίωση δεν παρατηρείται στην προεφηβική ηλικία, παρόλο που καινούργιες πληροφορίες υποστηρίζουν ότι αυτό μπορεί να είναι εφικτό κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες. Το ίδιο συμβαίνει και στην περίοδο της εμμηνόπαυσης, αν εξαιρέσουμε κάποιες περιπτώσεις γυναικών που είχαν υποβληθεί σε ορμονική θεραπεία (Haney, 1987).

Παλαιά οι συγγραφείς διαχώριζαν την ενδομητρίωση σε εσωτερική και σε εξωτερική, εννοώντας ως εσωτερική την αδενομύωση, την οποία σήμερα θεωρούμε μία εντελώς διαφορετική κλινικο-παθολογική οντότητα (Wilson et al., 1987).

Η ενδομητρίωση αποτελεί καλοήγη πάθηση, παρόλο που χαρακτηρίζεται από διεισδυτικότητα και μετάσταση που αποτελούν τα δύο βασικότερα χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων. Νεότερες μελέτες έχουν προσπαθήσει να αποδείξουν ότι

πρόκειται περί νεοπλασματικής διαδικασίας. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι σε έδαφος ενδομητρίωσης ευνοείται η ανάπτυξη καρκίνου, με συνηθέστερη μορφή αυτή του ενδομητριοειδούς καρκινώματος (Cedars, 2003).

Κλασικές θεωρίες αιτιοπαθογένεσης της ενδομητρίωσης

Η θεωρία της εμφύτευσης προτείνει ότι κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως γίνεται παλινδρομηση ενδομητρικού ιστού διά μέσου των ωαγωγών μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα, όπου και εμφυτεύεται (Vinatier et al., 2001, Sampson, 2002). Αυτή η υπόθεση της εμφύτευσης των έκτοπων ενδομητρικών κυττάρων έχει προταθεί από τον Sampson και μέχρι σήμερα είναι η πιο ευρέως αποδεκτή. Το παλινδρομηθέν υλικό της εμμήνου ρύσεως και η ενδοπεριτοναϊκή διασπορά των ζωντανών ενδομητρικών κυττάρων είναι ένα σύνηθες γεγονός των γυναικών που έχουν έμμηνο ρύση γι' αυτό και η απόφραξη της φυσιολογικής οδού εξόδου του υλικού αυτού σχετίζεται με αύξηση του επιπολασμού της νόσου (Cramer et al., 1996; Heinig et al., 2002). Η θεωρία της εμφύτευσης υποστηρίχθηκε περαιτέρω και από άλλα χαρακτηριστικά ευρήματα των γυναικών με ενδομητρίωση, όπως για παράδειγμα μεγαλύτερες ποσότητες παλινδρομηθέντος υλικού σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έπασχαν από τη νόσο και από το γεγονός ότι είχαν πιο έντονη υποενδομητρική και μυομητρική συσπαστικότητα σε σχέση με τους μάρτυρες. Ενδομητρίωση μπορεί να προκληθεί σε μπαμπούνους μετά από απολίνωση του τραχήλου, ενώ στον άνθρωπο η διαταραχή αυτή είναι φανερή συχνά σε γυναίκες με πρωτοπαθή αμηνόρροια, εξαιτίας παρεμπόδισης αποβολής του υλικού της εμμήνου ρύσεως (Halme et al., 1984). Αυτή η άποψη δεν είναι απόλυτη, εξαιτίας του γεγονότος ότι οι περισσότερες γυναίκες διαθέτουν έστω και ένα μικρό βαθμό παλινδρομησης υλικού κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως, αλλά μόνο ένα 6-10% αναπτύσσουν ενδομητρίωση (Snesky and Lui, 1980; Cramer et al., 1996; Giudice and Kao, 2004).

Η θεωρία της μεταπλασίας προτάθηκε από τον Meyer και πρεσβεύει το γεγονός ότι τα κύτταρα του περιτοναίου μπορούν να μετατραπούν σε επιθηλιακά κύτταρα όμοια με αυτά που προέρχονται από τους πόρους του Müller κάτω από την επίδραση ορμονικών ερεθισμάτων (Fuji, 1991; Heinig et al., 2002). Ο Meyer θεώρησε ότι ορμονικά, λοιμώδη ή άλλα ερεθίσματα μπορούν να προκαλέσουν μεταπλασία και ως εκ τούτου να δημιουργήσουν

έκτοπο ενδομητριοικό ιστό. Εμβρυολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι το περιτόναιο της πυέλου, το επιθήλιο των ωοθηκών και οι πόροι του Müller προέρχονται από το επιθήλιο της κλοάκας (coelomic wall). Βάσει της θεωρίας της μεταπλασίας μπορούμε να εξηγήσουμε την ενδομητρίωση της ωοθήκης, την ενδομητρίωση σε άνδρες, σε προεφηβικές ηλικίες που δεν είναι σε εμμηνόρροια, καθώς και την ενδομητρίωση που προκύπτει σε ασυνήθιστα σημεία, συμπεριλαμβανομένης της υπεζωκοτικής κοιλότητας (Meyer, 1919; Meyer, 1927; Gruenwald, 1942; Olikier and Harris, 1971; Schrodtt et al., 1980; Clark, 1984; Van Schil et al., 1996; Cassina et al., 1997; Seli et al., 2003).

Η θεωρία της επαγωγής αποτελεί επέκταση της θεωρίας της μεταπλασίας του Meyer. Βάσει αυτής της θεωρίας, ενδογενείς, βιοχημικοί και ανοσολογικοί παράγοντες επάγουν τη μετατροπή των αδιαφοροποίητων κυττάρων σε διαφοροποιημένα κύτταρα ενδομητριοικού τύπου. Αρχικά αυτή η θεωρία υποστηρίχθηκε από τους Levander και Normann, οι οποίοι και εμφύτευσαν τμήματα τοιχώματος μήτρας εγκύμωνων κουνελιών στον υποδόριο ιστό θήλεων κουνελιών, ηλικίας δύο μηνών, τα οποία είχαν ευαισθητοποιηθεί με γοναδοτροφίνες αμέσως πριν από αυτή τη μεταφορά. Μετά την πάροδο επτά ημερών παρατηρήθηκε ύπαρξη κυττάρων που διέθεταν ίδια χαρακτηριστικά με αυτά του ενδομητρίου, καθώς και δημιουργία κύστεων στον γύρω ιστό. Πρόσφατα, ο Matsura και οι συνεργάτες του απέδειξαν μεταπλασία σε μελέτη *in vitro*, επωάζοντας επιθηλιακά κύτταρα ωοθήκης με κύτταρα του στρώματος του ενδομητρίου και 17β-οιστραδιόλη (Ridley, 1938; Sampson, 1925; Marshall, 1943; Maslow and Learer, 1950; Scott, et al., 1958).

Οι Halban και Sampson εισήγαγαν τη θεωρία της λεμφογενούς και αιματογενούς διασποράς των ενδομητριοικών κυττάρων. Η αιματογενής μετάσταση των ενδομητριοικών κυττάρων σε μακρινές περιοχές, όπως για παράδειγμα τον υπεζωκότα, τον ομφαλό, τον εξωπεριτοναϊκό χώρο και τα κάτω άκρα, είναι πιθανώς εφικτή μέσω αυτής της θεωρίας. Ενδομητρίωση του κόλπου και του τραχήλου μπορεί να επιτευχθεί μέσω λεμφογενούς επικοινωνίας και να εξηγηθεί μέσω της θεωρίας της λεμφογενούς διασποράς την ενδομητριοικών κυττάρων (Seli et al., 2003).

Ανοσολογικοί μηχανισμοί και ενδομητρίωση

α) Μηχανισμός προσκόλλησης των έκτοπων ενδομητριοικών κυττάρων

Η προσκόλληση των αποφολιωμένων ενδομητριοικών κυττάρων στην περιτοναϊκή επιφάνεια έχει ως

αποτέλεσμα την ανάπτυξη ενδομητρίωσης. Ο μηχανισμός της προσκόλλησης των επιθηλιακών κυττάρων του ενδομητρίου στα μεσεγγυματικά κύτταρα του περιτοναίου είναι πολύ καλά μελετημένος σε μοριακό επίπεδο. Μεγάλος αριθμός προσκολλητικών μορίων, όπως για παράδειγμα πρωτεΐνες και πρωτεογλυκάνες, εμπλέκονται στην ενδομητρίωση, ενώ πρόσφατες μελέτες θεωρούν ότι το παλινδρομηθέν υλικό της εμμηνόρροιας περιέχει παράγοντες που προκαλούν διαταραχές στη μορφολογία του μεσοθηλίου δημιουργώντας περιοχές προσκόλλησης των ενδομητριοικών κυττάρων. Μετά την προσκόλληση τα ενδομητριοικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και βαθμιαία καταλαμβάνουν την περιτοναϊκή επιφάνεια. Η περαιτέρω ανάπτυξη των έκτοπων ενδομητριοικών εστιών επιτυγχάνεται μέσω νεοαγγειογένεσης (Seli et al., 2003).

Προσκολλητικά μόρια αποτελούν οι ιντεγκρίνες, οι καντχερίνες και τα προσκολλητικά μόρια ICAM-1 (intracellular adhesion molecule-1) και VICAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1). Το ICAM-1 υπάρχει στο ανθρώπινο ενδομήτριο και μπορεί να σχετίζεται με την ελαττωματική λειτουργία των κυττάρων NK (natural killer) στην ενδομητρίωση (Wu et al., 2004)

Μελέτες δείχνουν ότι οι ιντεγκρίνες και οι καντχερίνες είναι υπαρκτές στο ενδομήτριο, στο παλινδρομηθέν υλικό της εμμηνόρροιας και στις ενδομητριοϊκές βλάβες. Η ικανότητα του έκτοπου ενδομητριοϊκού ιστού να εκφράζει ιντεγκρίνες μετά από παλινδρομηση του υλικού της εμμηνόρροιας εξηγεί την ιδιότητα εδραίωσης κυτταρο-κυτταρικών και κυτταρο-πλασματικών αλληλεπιδράσεων με τον περιβάλλοντα περιτοναϊκό ιστό (Heinig et al., 2002).

Σε σχέση με τα προαναφερθέντα μακρομόρια, δύο γλυκοπρωτεΐνες, η λαμινίνη και η φιμπρονεκτίνη, θεωρούνται τα σημαντικότερα προσκολλητικά μόρια-κλειδιά για την προσκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων στη βασική κυτταρική μεμβράνη και την προσκόλληση των στρωματικών κυττάρων στο μεσοκυτταρικό χώρο. Κάθε τραύμα του μεσοθηλίου μπορεί να αποτελέσει υπόβαθρο για την προσκόλληση των έκτοπων ενδομητριοικών κυττάρων (Groothuis et al., 1999). Αυτά τα ευρήματα οδηγούν στην ανακάλυψη και άλλων μορίων που διαμεσολαβούν σε αυτού του είδους την προσκόλληση των κυττάρων αυτών στο μεσοθήλιο. Το ICAM-1 είναι μέλος της οικογένειας των ανοσοσφαιρινών των προσκολλητικών μορίων και υπάρχει σε διάφορους τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένου του αυτόλογου ενδομητρίου και του έκτοπου ενδομητριοϊκού ιστού.

β) Μηχανισμός διείσδυσης των έκτοπων ενδομητρίων εστιών

Η προσκόλληση των ενδομητρίων κυττάρων στο περιτοναϊκό τοίχωμα ακολουθείται από τη διείσδυση αυτών στο μεσοθήλιο. Ακολουθεί κυτταρόλυση των αυτόλογων και των έκτοπων ενδομητρίων κυττάρων από τα μονοκύτταρα με αποτέλεσμα απόπτωση και θάνατο των κυττάρων αυτών. Σε μία μελέτη στον αυτόλογο και έκτοπο ενδομητρίο ιστό, τα συμπεράσματα έδειξαν μειωμένη ικανότητα των μονοκυττάρων ως προς το να διεκπεραιώσουν την κυτταρόλυση των έκτοπων ενδομητρίων κυττάρων, καθώς και μία αυξημένη αντίσταση αυτών των κυττάρων στην απόπτωση (Dmowski et al., 1994). Η διείσδυση και η μετάσταση των ενδομητρίων κυττάρων στον γύρω ιστό προϋποθέτει την καταστροφή του εξωκυττάρου χώρου. Η πρωτεολυτική καταστροφή του εξωκυττάρου χώρου μετά από την επιτυχή προσκόλληση των κυττάρων στην επιφάνεια του περιτοναίου θα μπορούσε να θεωρηθεί σημαντική για την επιτυχή εμφύτευση του έκτοπου ενδομητρίο ιστού. Σε αυτή τη διαδικασία έχουμε παραγωγή ενός μεγάλου αριθμού από πρωτεάσες που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της ενδομητρίωσης. Δύο σημαντικές οικογένειες πρωτεολυτικών ενζύμων εμπλέκονται σε αυτή τη διαδικασία: η πρωτεάση σερίνη (πλασμινογόνο/ενεργοποίηση συστήματος πλασμινης) και οι MMPs. Αυξημένη έκφραση αυτών των ενζύμων παρατηρείται στον έκτοπο ενδομητρίο ιστό κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσεως (Heinig et al., 2002). Οι MMPs και οι αναστολείς τους TIMPs (tissue inhibitors) έχουν σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική αποκατάσταση και επαναδόμηση του ενδομητρίου που συνοδεύει την έμμηνο ρύση. Η οικογένεια των MMPs συμπεριλαμβάνει και έναν αριθμό από ενδοπεπτιδάσες που δομικά είναι εξαρτώμενες από τον ψευδάργυρο (Zn^{2+}) και οι οποίες συνεργικά είναι υπεύθυνες για την καταστροφή των συστατικών του εξωκυττάρου χώρου, όπως για παράδειγμα των διαφόρων τύπων του κολλαγόνου, της ζελατίνης, της πρωτεογλυκάνης, της λαμινίνης, της φμπρονεκτίνης και της ελαστίνης. Η μεμβρανική πρωτεΐνη Fas-ligand τύπου II ανήκει στην TNF (tumor necrosis factor) οικογένεια και μπορεί, μέσω πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως για παράδειγμα τις μεταλλοπρωτεϊνάσες (MMPs), να αποσπαστεί από την κυτταρική μεμβράνη. Η ενδομητρίωση διεγείρει την έκφραση του συστήματος Fas Fas-ligand των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος και μπορεί να προκαλέσει απόπτωση των μακροφάγων. Σε μία μελέτη με σκο-

πό να εκτιμηθεί ο ρόλος των επιπέδων Fas-ligand στην απόπτωση σε γυναίκες με ενδομητρίωση και σε γόνιμους μάρτυρες έγιναν μετρήσεις στον ορό, στο περιτοναϊκό υγρό και σε προεπιλεγμένα μέσα όπου είχαν καλλιεργηθεί στρωματικά ενδομητρικά κύτταρα. Οι γυναίκες με μετρίου και σοβαρού βαθμού ενδομητρίωση παρουσίαζαν υψηλές συγκεντρώσεις της διαλυτής μορφής της Fas-ligand (s-Fas ligand) πρωτεΐνης στον ορό και στο περιτοναϊκό υγρό σε σχέση με τις γυναίκες με μικρού βαθμού ή με χωρίς ενδομητρίωση (Seli and Arici, 2003).

γ) Μηχανισμός επιβίωσης και πολλαπλασιασμού των έκτοπων ενδομητρίων εστιών

Πολλοί συγγραφείς θεωρούν ότι οι ελαττωματικοί ανοσολογικοί μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για τις υποψήφιας γυναίκες που θα αναπτύξουν ενδομητρίωση, γιατί βοηθούν την προσκόλληση, την παραμονή και την ανάπτυξη του έκτοπου ενδομητρίο ιστού. Μετά τη δημιουργία των έκτοπων ενδομητρίων βλαβών έχουμε έκκριση προφλεγμονωδών παραγόντων από αυτές τις βλάβες. Η ενεργοποίηση των μακροφάγων στην περιτοναϊκή κοιλότητα με αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών είναι γεγονός αδιαμφισβήτητο παρόλη τη μείωση της φαγοκυτταρικής δραστηριότητας. Το περιτοναϊκό υγρό των γυναικών με ενδομητρίωση διαθέτει υψηλές συγκεντρώσεις κυτταροκινών, αυξητικών παραγόντων, αγγειογενετικών παραγόντων, οι οποίες προέρχονται από τις ίδιες τις βλάβες, από τα μακροφάγα και από άλλα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος (Giudice and Kao, 2004). Είναι επίσης γεγονός ότι η μειωμένη δραστηριότητα των NK κυττάρων του περιτοναϊκού υγρού των γυναικών με ενδομητρίωση οδηγεί σε μειωμένη ανοσολογική απάντηση ως προς τον έκτοπο ενδομητρίο ιστό. Ο ρόλος των κυτταροκινών IL-1 και IL-8, του TNF- α και της IFN- γ είναι σημαντικός γιατί ρυθμίζει τη δράση των χημειοτακτικών παραγόντων, οι οποίοι επιστρατεύουν μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα στο περιτόναιο (Giudice and Kao, 2004). Την προσκόλληση των ενδομητρίων κυττάρων ακολουθεί ο πολλαπλασιασμός τους και η σταδιακή επέκταση στον περιτοναϊκό ιστό. Η περαιτέρω ανάπτυξη εξαρτάται από παράγοντες, όπως ο VEGF (vascular endothelial growth factor), που προάγει την αγγείωση των ενδομητρίων εμφυτευμάτων. Ο πολλαπλασιασμός και η νεοαγγειογένεση επιτυγχάνεται μέσω αυξητικών παραγόντων, εκ των οποίων οι πιο καλά μελετημένοι είναι ο μετατροπικός αυξητικός παράγοντας-b (transforming growth factor-b), ο VEGF και ο αυξητικός παράγοντας της

ινσουλίνης (insulin growth factor, IGF) (Vinatier et al., 2000). Άλλοι αυξητικοί παράγοντες που έχουν βρεθεί στο περιτοναϊκό υγρό συμπεριλαμβάνουν τον EGF (epidermal growth factor), τις κυτταροκίνες IL-1 και IL-6 και τον TNF- α (Fakih, 1987; Awadalla et al., 1987; Eisermann et al., 1988; Hill and Anderson, 1989; Buyalos et al., 1992; Taketania et al., 1992). Το σύστημα IGF είναι πολύ καλά ορισμένο με σημαντική δράση στην ανάπτυξη και στη διαφοροποίηση των υγιών και των καρκινικών κυττάρων. Τα σημαντικότερα μέλη του συστήματος IGF είναι η διαλυτή μορφή IGF (IGFs) τύπου I και τύπου II, οι υποδοχείς IGF, οι δεσμευτικές IGF πρωτεΐνες και οι IGF δεσμευτικές πρωτεάσες (IGF binding proteases, IGFBP) (Hwa et al., 1999). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι m-RNA για την παραγωγή IGF-1 και IGF-2 υπάρχει στην επιφάνεια του ανθρώπινου ενδομητρίου, όπου διαπιστώθηκε και η ύπαρξη IGFs, το οποίο προάγει τις μιτωτικές διαδικασίες των ενδομητρικών κυττάρων σε μελέτες *in vitro*. Όλοι αυτοί οι αυξητικοί παράγοντες που προαναφέρθηκαν ασκούν τη δράση τους μέσω εξειδικευμένων υποδοχέων που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων χρησιμοποιώντας αυτόκρινους και/ή παράκρινους μηχανισμούς (Giudice and Kao, 2004). Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι ο IGFs και οι IGFBPs εμπλέκονται τόσο στον πολλαπλασιασμό όσο και στη διαφοροποίηση του αυτόλογου ενδομητρικού ιστού.

Περιβαλλοντικοί και ενδοκρινολογικοί παράγοντες παθογένεσης της ενδομητρίωσης

Η ενδομητρίωση είναι πολυπαραγοντική νόσος και ως εκ τούτου οι ενδοκρινολογικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες δεν μπορούν παρά να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεσή της.

Από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες που συμβάλλουν στην ενδομητρίωση περισσότερο μελετημένες είναι οι διοξίνες και τα πολυχλωροδιφαινυλικά παράγωγα (Simpson et al., 1980; Gibbons, 1993; Rier et al., 1993; Moen, 1994; Kennedy et al., 1996). Έρευνες σε πειραματόζωα μας έχουν δώσει σημαντικές πληροφορίες ως προς τους περιβαλλοντικούς παράγοντες και την πιθανή επιρροή τους στη δημιουργία αυτής της νόσου. Πειράματα σε πιθήκους που είχαν εκτεθεί σε 5-25 ppm διοξίνης ημερησίως για 4 χρόνια απέδειξαν ότι ανέπτυξαν ενδομητρίωση και ότι το στάδιο της νόσου ήταν δόσοεξαρτώμενο. Τα αποτελέσματα αυτά θεωρήθηκε ότι ήταν επιδημιολογικά εφικτό να μεταφερθούν και στον άνθρωπο μετά από μία μελέτη που δημοσίευσε στοιχεία από το Βέλγιο, όπου η μόλυνση

από διοξίνη, η επίπτωση ενδομητρίωσης και σοβαρού βαθμού ενδομητρίωσης αγγίζει τα υψηλότερα επίπεδα στον κόσμο. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει επιδημιολογική μελέτη που να αποδίδει απόλυτα τη σχέση μεταξύ τοξικών παραγόντων και κινδύνου ανάπτυξης ενδομητρίωσης. Μία πολύ μεγάλη μελέτη που έλαβε χώρα στις Ηνωμένες Πολιτείες ανέχνησε χημικά σε είδη καλλυντικών, σε βερνίκια, σε πλαστικά, σε είδη καθημερινής χρήσεως, αλλά απέτυχε να τα συσχετίσει με την ενδομητρίωση. Από τους περιβαλλοντικούς παράγοντες ανάπτυξης ενδομητρίωσης πιο μελετημένη παρουσιάζεται να είναι η 2, 3, 7, 8 - τετραχλωροδιβενζο-*d*-διοξίνη (TCDD). Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες έχουν γίνει σε πειραματόζωα. Οι διοξίνες είναι λιπόφιλες, αποδομούνται αργά και τείνουν να συσσωρεύονται στη διατροφική αλυσίδα. Ο Rier και οι συνεργάτες του σε μία μελέτη σε πιθήκους απέδειξαν ανάπτυξη ενδομητρίωσης μετά από διατροφική έκθεση σε TCDD για 5 χρόνια και ότι η δράση της διοξίνης στον έκτοπο ενδομητρικό ιστό ίσως να εξαρτάται από τη δόση και τη διάρκεια έκθεσης σε αυτή. Από τις ελάχιστες μελέτες στον άνθρωπο που προσπαθούν να συσχετίσουν τους τοξικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες με την ενδομητρίωση η διοξίνη και τα παράγωγά της δείχνουν να διαδραματίζουν το σημαντικότερο ρόλο (Rier et al., 1993; Enan et al., 1996; Becherini et al., 2000).

Η ενδομητρίωση είναι μία οιστρογόνο-εξαρτώμενη πάθηση, με αποτέλεσμα διαταραχές στη σύνθεση και το μεταβολισμό των οιστρογόνων να εμπλέκονται στην παθογένεσή της. Η αρωματάση είναι το ένζυμο, στο οποίο οφείλεται η σύνθεση της οιστρονης και της οιστραδιόλης, από την ανδροστενδιόνη και την τεστοστερόνη αντίστοιχα. Το υγιές ενδομήτριο και μυομήτριο δεν εκφράζουν το ένζυμο αρωματάση, ενώ τα ενδομητρίωματα και ο έκτοπος ενδομητρικός ιστός εκφράζουν υψηλές ποσότητες αυτού του ενζύμου. Αυτά τα ευρήματα μελετών δείχνουν ότι γενετικές ανωμαλίες ως προς την έκφραση της αρωματάσης ίσως να συνυπάρχουν σε γυναίκες με ενδομητρίωση. Το μεγαλύτερο προϊόν της ενζυματικής δράσης της αρωματάσης είναι η οιστρονή, η οποία έχει ασθενώς οιστρογονική δράση και ως εκ τούτου πρέπει να μετατραπεί σε οιστραδιόλη για να μπορέσει να αναπτύξει πλήρη οιστρογονική δράση. Το ένζυμο 17 β -υδροξυστεροειδική δεϋδρογενάση (17 β -HSD) τύπου I καταλύει τη μετατροπή της οιστρονης σε οιστραδιόλη και παρουσιάζει μεγάλη έκφραση στην ενδομητρίωση. Διαταραγμένη έκφραση αρωματάσης, παρουσία 17 β -HSD τύπου I και η απουσία 17 β -HSD τύπου II

στις περιπτώσεις ενδομητρίωσης είναι ικανά να δώσουν συνολικά υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης προάγοντας την επιβίωση και την ανάπτυξη του έκτοπου ενδομητρικού ιστού (Bulun et al., 1994; Noble et al., 1996; Noble et al., 1997; Andersson and Moghrabi, 1997; Zeitoun et al., 1998).

Γονιδιακοί παράγοντες και γενετικοί πολυμορφισμοί που έχουν συσχετισθεί με την παθογένεση της ενδομητρίωσης

Γενετική προδιάθεση ως προς την ενδομητρίωση προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Frey και Bluefield το 1957. Διάφορες γενετικές ανωμαλίες ή μεταλλάξεις έχουν θεωρηθεί ότι μπορεί να σχετίζονται με την ενδομητρίωση (Dos Reis et al., 1999).

Η παρουσία οικογενειακού ιστορικού και κληρονομικής προδιάθεσης έχει θέσει εδώ και πολλά χρόνια υποψίες. Η ενδομητρίωση θα μπορούσε να ήταν κληρονομούμενη νόσος, αλλά ο σαφής μηχανισμός με τον οποίο αυτό μπορεί να επιτευχθεί είναι άγνωστος. Έχει παρατηρηθεί ότι κληρονομείται μέσω ενός πολυγονιδιακού-πολυπαραγοντικού τρόπου με κίνδυνο υποτροπής που αγγίζει το 5-7% στους συγγενείς πρώτου βαθμού. Ο Lamb και οι συνεργάτες του, αφού χρησιμοποίησαν ερωτηματολόγια από 491 μέλη της ένωσης ενδομητρίωσης των Ηνωμένων Πολιτειών, βρήκαν ότι η επίπτωση ενδομητρίωσης στις κόρες και στις μητέρες των γυναικών με ενδομητρίωση ήταν 6.2% και 3.8% αντίστοιχα. Στη Βραζιλία η Dos Reis και η ομάδα της ανακοίνωσαν ότι 8.6% των συγγενών πρώτου βαθμού 81 γυναικών με ενδομητρίωση είχαν προσβληθεί από ενδομητρίωση σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Moen and Magnus, 1993; Dos Reis et al., 1999).

Υψηλότερη επίπτωση παρατηρήθηκε βάσει μελετών στα μονοζυγωτικά δίδυμα σε σχέση με τα διζυγωτικά παρόλο που στους μονοζυγώτες η ταύτιση (concordance) δεν αγγίζει το 100% που θα περιμέναμε σύμφωνα με τη θεωρία του Mendel (Kennedy et al., 1995).

Γενετικές ανωμαλίες και μεταλλάξεις γονιδίων εμπλέκονται στην παθογένεση της ενδομητρίωσης. Η ενδομητρίωση είναι οιστρογονοεξαρτώμενη πάθηση και ως εκ τούτου είναι πιθανό ότι οι γενετικές μεταβολές που οδηγούν σε αυξημένη δράση των οιστρογόνων στις έκτοπες ενδομητρωσικές βλάβες ίσως να τροφοδοτούν την ανάπτυξη της νόσου. Πολυμορφισμοί που συσχετίζονται με την ενδομητρίωση έχουν βρεθεί σε γονίδια που έχουν σχέση με το

ανοσολογικό σύστημα, με το μεταβολισμό της γαλακτόζης, με τον καρκίνο και με τους πυρηνικούς υποδοχείς των κυττάρων (Cramer et al., 1996; Baranova et al., 1999; Georgiou et al., 1999; Hsieh et al., 2001; Kitawaki et al., 2001; Wieser et al., 2001; Kado et al., 2002). Γονιδιακές μελέτες που έχουν βασιστεί στην έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων στις ενδομητρωσικές βλάβες έχουν δείξει ότι οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο των οιστρογόνων συσχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ενδομητρίωσης (Georgiou et al., 1999; Kitawaki et al., 2001; Kim et al., 2005). Ένας μονός πολυμορφισμός στον οιστρογονοϋποδοχέα ERα είναι ικανός να μεταβάλλει τη δράση των οιστρογόνων. Δύο μονοί πολυμορφισμοί, ο PvuII και ο XbaI, έχουν ανακαλυφθεί στο ιντρόνιο 1.5' και στο εξόνιο 2 του ERα (64.65), καθώς και ένας επαναλαμβανόμενος TA-δινουκλεοτιδικός πολυμορφισμός στο σημείο 5' του εξονίου 1 του ίδιου γονιδίου (Wang et al., 2004; Renner et al., 2006).

Η παρουσία των ERs στα έκτοπα ενδομητρικά εμφυτεύματα έχει αποδειχθεί με μεθόδους ανοσοϊστοχημείας, με τη μέθοδο της αναστροφής μεταγραφικής αλυσιδωτής αντίδρασης (RT-PCR) και με τη μέθοδο του υβριδισμού in situ (Fujimoto et al., 1999). Ο έκτοπος ενδομητρικός ιστός εκφράζει μόνιμους ERs με πιθανή επηρεασμένη βιολογική δραστηριότητα (Nisolle et al., 1997). Ο Luisi και οι συνεργάτες του έκαναν μία μελέτη ως προς την ύπαρξη των πολυμορφισμών PvuII και XbaI του ERα και τον AluI πολυμορφισμό του ERβ, καθώς και τη συσχέτισή τους με κλινικούς και προγνωστικούς δείκτες υποτροπιάζουσας ενδομητρίωσης γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι γυναίκες που είχαν τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς του ERα γονιδίου είχαν χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τις γυναίκες με τον «άγριο» γονότυπο και ως εκ τούτου θεωρήθηκε ότι οι πολυμορφισμοί του ERα μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως γονιδιακοί προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης ενδομητρίωσης και των υποτροπών της, λόγω αυξημένης δραστηριότητας του ERα (Luisi et al., 2006).

Μία πρόσφατη μελέτη σε Κορεάτικο πληθυσμό είχε ως σκοπό να διερευνήσει τη συσχέτιση μεταξύ ERα πολυμορφισμού και κινδύνου ανάπτυξης ενδομητρίωσης ερευνώντας τη συχνότητα του PvuII, του XbaI και του θυμίνη-αδενίνη (TA) επαναλαμβανόμενου πολυμορφισμού. Οι ασθενείς με μικρού ή μεσαίου βαθμού ενδομητρίωση είχαν διαφορετικό δινουκλεοτιδικό επαναλαμβανόμενο πολυμορφισμό σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι συγγρα-

φείς θεώρησαν ότι οι γονότυποι που συσχετίζονται με την αυξημένη πιθανότητα ενδομητρίωσης διαφέρουν ανάλογα με το στάδιο της νόσου (Kim and Moon, 2005). Άλλες μελέτες δεν έδειξαν καμία συσχέτιση ανάμεσα στους πολυμορφισμούς του ERα και την ενδομητρίωση (Kim and Moon, 2005, Renner et al., 2006).

Pathogenesis of endometriosis, classic theories and recent data

K. Papadias, A. Avgoulea, E. Lambrinouaki, M. Kreatsa, G. Christodoulakos

2nd Dept. of Obstetrics & Gynecological Clinic, University of Athens, "Aretaieio Hospital"

Correspondence: Irene Lambrinouaki, MD
Lecturer in Gynecological Endocrinology
2nd Department of Obstetrics & Gynecology,
University of Athens, Aretaieio Hospital,
76, Vas Sofias Av., GR-11528, Athens, Greece.
Tel.: 0030-210-7286284
Fax: 0030-210-7233330
E-mail: ilambrinouaki@hotmail.com

Summary

Endometriosis is an enigmatic disease, as the etiopathogenetic mechanism remains still unclarified. The classic theories of implantation, induction and metaplasia are unable to give an explanation for all the cases of endometriosis. Based on the classic theories and mainly on the implantation theory of Sampson, many authors tried to analyze immunologic mechanisms responsible for the establishment of endometriosis. The recent studies suggest that alliterated immunologic mechanisms are responsible for the woman who develops endometriosis because they aid the attachment, the survival and the development of the ectopic endometriotic tissue. Other studies are based in endocrinological and environmental factors that have important impact in the pathogenesis of the disease. Genetic factors and gene polymorphisms are implicated in the development of this disease.

Key words: pathogenesis, endometriosis, implantation theory, immunologic mechanisms

Βιβλιογραφία

- Andersson, S. and Moghrabi, N. (1997) Physiology and molecular genetics of 17-beta-hydroxysteroid delhydrogenases. *Steroids*, 62, 143-147.
- Awadalla, S.G., Friedman, Cl., Haq, A.U. et al. (1987) Local peritoneal factors: their role in infertility associated with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 157, 1207-1214.
- Baranova, H., Canis, M., Ivaschenko, T. et al. (1999) Possible involvement of arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1 genes in the development of endometriosis. *Mol. Hum. Reprod.* 1999, 636-641.
- Becherini, L., Gennari, L., Masi, L. et al. (2000) Evidence of a linkage disequilibrium between polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and their relationship to bone mass variation in postmenopausal Italian women. *Hum. Mol. Gen.* 2000, 2043-2050.
- Bulun, S.E., Simpson, E.R. and Word, R.A. (1994) Expression of the CYP19 gene and its product aromatase cytochrome P450 in human uterine leiomyoma tissues and cells in culture. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 78, 736-743.
- Buyalos, R.P., Funari, V.A., Azziz, R. et al. (1992) Elevated interleukin-6 levels in peritoneal fluid of patients with pelvic pathology. *Fertil. Steril.* 58, 302-306.
- Cassina, P.C., Hauser, M., Kad, G. et al. (1997) Catamenial hemoptysis: diagnosis with MRI. *Chest*, 111, 1447-1450.
- Cedars, M. Endometriosis. (2003) Current Surgical Diagnosis and Treatment. In: Way, L., Doherty, G. editors, 42, pp. 1095-1098.
- Chang, C.C., Hsieh, Y.Y., Tsai, Fj. et al. (2002) The proline form of p53 codon 72 polymorphism is associated with endometriosis. *Fertil. Steril.* 77, 43-45.
- Clark, A.H. (1984) Endometriosis in a young girl. *JAMA*, 136, 690.
- Cramer, D.W. (1987) Epidemiology of endometriosis in adolescents. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: Alan Liss, 1, 5-8.
- Cramer, D.W., Hornstein, M.D., Ng, W.G. and Barbieri, R.L. (1996) Endometriosis associated with the N314D mutation of galatose-1-phosphate uridyl transferase (GALT). *Mol. Hum. Reprod.* 2, 149-152.
- Dmowski, W.P., Gebel, H.M. and Braun, D.P. (1994) The role of cell-mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 159, 7-14.
- Dos Reis, R., De Sa, M., De Moura, M. et al. (1999) Familial risk among patients with endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 16, 500-503.
- Eisermann, J., Gast, M.G., Pineda, J. et al. (1988) Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil. Steril.* 50, 573-579.
- Enan, E., Lasley, B., Stewart, D. et al. (1996) 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) modulates function of human luteinizing granulosa cells via cAMP signaling and early reduction of glucose transporting

- activity. *Reprod. Toxicol.* 10, 191-198.
- Fakih, H., Baggett, B., Holtz, G. et al. (1987) Interleukin-1: a possible role in the infertility associated with endometriosis. *Fertil. Steril.* 47, 213-217.
- Fuji, S. (1991) Secondary müllerian system and endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 165, 219-225.
- Fujimoto, J., Hirose, R., Sakaguchi, H. and Tamaya, T. (1999) Expression of estrogen receptor - alpha and beta in ovarian endometriomata. *Mol. Hum. Reprod.* 5, 742-747.
- Georgiou, I., Syrrou, M., Bouba, I. et al. (1999) Association of estrogen receptor gene polymorphisms with endometriosis. *Fertil. Steril.* 72, 164-166.
- Gibbons, A. (1993) Dioxin tied to endometriosis. *Science*, 262, 2.
- Giudice, C. and Kao, L. (2004) Endometriosis. *Lancet*, 364, 1789-1799.
- Groothuis, P.G., Koks, C.A., de Goeij, A.F. et al. (1999) Adhesion of human endometrial fragments to peritoneum in vitro. *Fertil. Steril.* 71, 1119-1124.
- Gruenewald, P. (1942) Origin of endometriosis from the mesenchyme of the coelomic walls. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 44, 470.
- Halme, J., Becker, S. and Wing, R. (1984) Accentuated cyclic activation of peritoneal macrophages in patients with endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 148, 85-90.
- Haney, A.F. (1987) Endometriosis: Pathogenesis and pathophysiology. In: Wilson, E.A. ed. *Endometriosis*. New York: Alan Liss, 3, 23-51.
- Heinig, J., Von Otte, Greb, R. et al. (2002) Molecular mechanisms contributing to the pathogenesis of endometriosis. *Gynecol. Endocrinol.*, 16, 493-504.
- Hill, J.A. and Anderson, D.J. (1989) Lymphocyte activity in the presence of peritoneal fluid from fertile women and infertile women with and without endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 161, 861-864.
- Hsieh, Y.Y., Chang, C.C., Tsai, F.J. et al. (2001) Androgen receptor trinucleotide polymorphism in endometriosis. *Fertil. Steril.* 76, 412-413.
- Hwa, V., Oh, Y. and Rosenfelt, R. (1999) The insulin-like growth factor-binding protein (IGFBP) superfamily. *Endocrine reviews*, 20, 761-787.
- Kado, N., Kitawaki, J., Obayashi, H. et al. (2002) Association of the CYP17 gene and CYP19 gene polymorphisms with risk of endometriosis in Japanese women. *Hum. Reprod.* 17, 897-902.
- Kennedy, S., Hadfield, R., Mardon, H. et al. (1996) Age of onset of pain symptoms in non-twin sisters concordant for endometriosis. *Hum. Reprod.* 11, 403-405.
- Kennedy, S., Mardon, H. and Barlow, D. (1995) Familial endometriosis. *J. Assist. Reprod. Genet.* 12, 32-34.
- Kim, J.G. and Moon, S.Y. (2005) Estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism is associated with minimal or mild endometriosis. *Fertil. Steril.* 84, 774-777.
- Kitawaki, J., Obayashi, H., Ishihara, H. et al. (2001) Oestrogen receptor - alpha gene polymorphism is associated with endometriosis, adenomyosis and leiomyomata. *Hum. Reprod.* 16, 51-55.
- Luisi, S., Galleri, L., Marini, F. et al. (2006) Estrogen receptor gene polymorphisms are associated with recurrence of endometriosis. *Fertil. Steril.* 85, 764-766.
- Marshall, V.E. (1943) Endometrial tissue in the kidney. *J. Urol.* 50, 652.
- Maslow, L.A. and Learer, A. (1950) Endometriosis of the kidney. *J. Urol.* 64, 564.
- Meyer, R. (1919) Über den Staude der Frage der Adenomyosites Adenomyoma in allgemeinen und Adenomyonnetitis Sarcomastosa. *Zentralbl. Gynakol.* 36, 745.
- Meyer, R. (1927) Über Endometrium in der Tube, sowie über die hierausentstehenden wirklichen und vetmantlichen Folgen. *Zentralbl. Gynakol.* 51, 1482.
- Moen, M.H. (1994) Endometriosis in monozygotic twins. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 73, 59-62.
- Moen, M.H. and Magnus, P. (1993) The familial risk of endometriosis. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 72, 560-564.
- Nisolle, M., Casanas-Roux, F. and Donnez, J. (1997) Immunohistochemical analysis of proliferative activity and steroid receptor expression in peritoneal and ovarian endometriosis. *Fertil. Steril.* 68, 912-919.
- Noble, L.S., Simpson, E.R., Johns, A. et al. (1996) Aromatase expression in endometriosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 81, 174-179.
- Noble, L.S., Takayama, K., Zeitoun, K.M. et al. (1997) Prostaglandin E2 stimulates aromatase expression in endometriosis-derived stromal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 600-606.
- Novak, Er., Jones, G.S. and Jones, H.W. (1970) Endometriosis. In: Novak, E.R., Jones, G.S., Jones, H.W. Jr, (eds): "Novak's Textbook of Gynecology", 8th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, pp. 474-494.
- Oliker, A.J. and Harris, A.E. (1971) Endometriosis of the bladder in a male patient. *J. Urol.* 106, 858-859.
- Renner, S.P., Strick, R., Oppelt, P. et al. (2006) Evaluation of clinical parameters and estrogen receptor alpha gene polymorphisms for patients with endometriosis. *Rep.* 131, 153-161.
- Ridley, J.H. (1938) The histogenesis of endometriosis: a review of facts and fancies. *Obstet. Gynecol. Surv.* 23, 1.
- Rier, S.E., Martin, D.C., Bowman, R.E. et al. (1993) Endometriosis in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) following chronic exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Fundam. Appl. Toxicol.* 21, 433-441.
- Sampson, J.A. (1925) Heterotopic or misplaced endometrial tissue. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 10, 649-664.
- Sampson, J.A. (1927) Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 14, 422-469.
- Schrodt, G.R., Alcorn, M.O. and Ibanez, J. (1980) Endometriosis of the male urinary system: a case report. *J. Urol.* 124, 722-723.
- Scott, R.B., Novak, R.J. and Tindale, R.M. (1958) Umbilical endometriosis and Cullen's sign: study of lymphatic transport from pelvis to umbilicus in monkeys. *Obstet. Gynecol.* 11, 556.
- Seli, E. and Arici, A. (2003) Endometriosis: Interaction of immune and endocrine systems. *Semin. Reprod. Med.* 21, 135-144.

- Seli, E., Berkkanoglu, M. and Aydin, A. (2003) Pathogenesis of endometriosis. *Obstet. Gynecol. Clin. N. Am.* 30, 41-61.
- Simpson, J.L., Elias, S., Malinak, L.R. et al. (1980) Heritable aspects of endometriosis. I. Genetic studies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 137, 327-331.
- Snesky, T.E. and Liu, D.T. (1980) Endometriosis: associations with menorrhagia, infertility, and oral contraceptives. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 17, 573-576.
- Taketania, Y., Kui, T.M. and Mizuno, M. (1992) Comparison of cytokine levels and embryo toxicity in peritoneal fluid in infertile women with untreated or treated endometriosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 167, 265-270.
- Vinatier, D., Cosson, M. and Dufour, P. (2000) Is endometriosis an endometrial disease? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 91, 113-125.
- Vinatier, D., Orazi, G., Cosson, M. et al. (2001) Theories of endometriosis. *Eur. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.* 96, 21-34.
- Van Schil, P.E., Vercauteren, S.R., Vetmeire, P.A. et al. (1996) Catamenial pneumothorax caused by thoracic endometriosis. *Ann. Thorac. Surg.* 62, 585-586.
- Wang, Z., Yoshida, S., Negoro, K. et al. (2004) Polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene affect the risk of developing endometriosis in a Japanese population. *Fertil. Steril.* 81, 1650-1656.
- Wieser, F., Fabjani, G., Tempfer, C. et al. (2003) Analysis of an interleukin-6 gene promoter polymorphism in women with endometriosis by pyrosequencing. *J. Soc. Gynec. Invest.* 10, 32-36.
- Wilson, E., Rock, J. and Stanford, M. (1987) Extra Pelvic Endometriosis. In: Wilson EA, ed. *Endometriosis*. New York: Alan Liss, 2, 185-206.
- Wu, M.H., Chang, Y.B., Lee, Y.C. et al. (2004) The differential expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) and regulation by interferon-gamma during the pathogenesis of endometriosis. *Am. J. Rep. Imm.* 51, 373-380.
- Yaich, L., Dupont, W.D., Cavener, D.R. and Parl, F.F. (1992) Analysis of the PvuII restriction fragment-length polymorphism and exon structure of the estrogen receptor gene in breast cancer and peripheral blood. *Can. Res.* 52, 77-83.
- Yamada, Y., Ando, F., Niino, N. et al. (2002) Association of polymorphisms of the estrogen receptor alpha gene with bone mineral density of the femoral neck in elderly Japanese women. *J. Mol. Med.* 80, 452-460.
- Yang, W.C.V., Chen, H.W., Au, H.K. et al. (2004) Serum and endometrial markers. *Best Pract. Res. Clin. Ob. Gyn.* 18, 305-318.
- Zeitoun, K., Takayama, K., Sasano, H. et al. (1998) Deficient 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolise 17-beta-estradiol. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 4474-4480.

ΚΑΤΑΤΕΘΗΚΕ 19/12/2007 ΕΓΙΝΕ ΑΠΟΔΕΚΤΗ 27/02/2008