

ENDOMETRIOSIS - ETIOPATOGENIA

MODERNOS CONCEPTOS

EDGARDO D. ROLLA

Especialista en Medicina Reproductiva
Cirujano Laparoscopista Certificado

DIRECTOR DE PUBLICACIONES
Sociedad Argentina de Endometriosis

**SACIL - 5° Congreso Argentino
de Cirugía Laparoscópica, Videoasistida
y de Invasión Mínima**

A laparoscopic view of the peritoneum showing extensive endometriosis. The surface is covered with numerous reddish-brown, vascularized lesions of varying sizes. A surgical instrument is visible in the upper left quadrant. The text "Endometriosis siempre hubo" is overlaid in the center.

Endometriosis siempre hubo

¿Qué papel juegan los contaminantes ambientales, tales como las dioxinas y los policlorobencenos?

Es frecuente la presencia de la enfermedad en forma familiar

Esto llevó a investigar la genética de estas familias

Sabemos ahora que es una enfermedad que obedece a trastornos poligénicos, o por lo menos que estas alteraciones deben estar presentes para que la misma se desarrolle

Expression Profiling of Endometrium from Women with Endometriosis Reveals Candidate Genes for Disease-Based Implantation Failure and Infertility

L. C. Kao, A. Germeyer, S. Tulac, S. Lobo, J. P. Yang, R. N. Taylor, K. Osteen, B. A. Lessey and L. C. Giudice


Endocrinology. July 2003

Se realizó un perfil paralelo de expresión génica utilizando un microensayo con oligonucleótidos de alta densidad a los fines de investigar genes diferenciadamente regulados en el contenido endometrial de mujeres con y sin endometriosis.

Se identificaron tres grupos de genes que diferían según el momento del ciclo (ventana de implantación) y la presencia o ausencia de la enfermedad

Grupo III: Esta conformado por un único gen, cuya concentración disminuye durante la ventana de implantación

Está notablemente muy disminuído en las pacientes con endometriosis durante ese mismo período

A laparoscopic view of the pelvic cavity. The image shows the uterus, fallopian tubes, and surrounding peritoneal surfaces. There are visible areas of endometriosis, characterized by reddish, inflamed tissue and some dark spots. The text is overlaid on the upper left portion of the image.

Tenemos la impresión de que la antigua teoría de Sampson es la que mejor explica el desarrollo de la endometriosis

Tenemos la impresión de que la antigua teoría de Sampson es la que mejor explica el desarrollo de la endometriosis

La corroboración clínica de la misma la da la mayor incidencia de EDT en aquellas pacientes portadoras de malformaciones uterinas, en especial las de tipo obstructivo

¿Pero, porqué - si en mayor o menor forma todas las mujeres tienen menstruación retrógrada - unas presentan implantes endometriósicos y otras no?

Existen mecanismos fisiológicos inmediatos de fagocitación de las células endometriales arrastradas por la sangre menstrual desde el abdomen

Cuando los mismos mecanismos fallan, las células endometriales penetran la superficie peritoneal o del ovario dando lugar a los implantes

Esta acción se ve favorecida por la presencia de concentraciones anómalas de citoquinas, factores de crecimiento, prostaglandinas, metaloproteinasas, moléculas de adhesión, etc.

Las anomalías génicas y una respuesta inmunológica alterada por los contaminantes ambientales serían los determinantes de esta falla

Las pacientes portadoras de endometriosis presentan alteraciones en los humores inmunológicos:

Linfocitos B anómalos



↑ Ac. Antiantíg. endom.

Las pacientes portadoras de endometriosis presentan alteraciones en los humores inmunológicos:

Linfocitos T anómalos



↑ # y actividad macrófagos

Las pacientes portadoras de endometriosis presentan alteraciones en los humores inmunológicos:

Tales como:

- el regulador y activador de la expresión y la secreción de linfocitos T
 - el interferón γ
 - la interleuquina 1 α y β
 - la interleuquina 6
 - la interleuquina 8

Así mismo existe un aumento de:

**Y una disminución de la actividad
supresora de las células NK
(natural killer)**

Y otras modificaciones tisulares y enzimáticas:

* ↑ actividad prolif
el endometrio

ar en

Lo que resulta en un ↑ de
la concentración focal
de estradiol

* ↓

ar

* ↑

estromal

* ↓ 17 β hidroxihidrogenasa 2

The evidence for the management of endometriosis (Structured abstract) The Cochrane Review

Farquhar C, Sutton C.
Current Opinion in Obstetrics and Gynecology
1998;10(4):321-332.

El autor concluye diciendo que:

Al momento, todos los tratamientos médicos disponibles resultan equivalentes para el control de la dismenorrea, la dispareunia y el dolor pelviano.

Los tratamientos médicos han resultado en un mejoramiento de la enfermedad, según la estadificación sugerida por la ASRM en los estudios comparativos contra placebo, así como han disminuido los índices de recurrencias.

Ninguno de ellos ha logrado resultados significativamente diferentes sobre los otros al examinar estos aspectos.

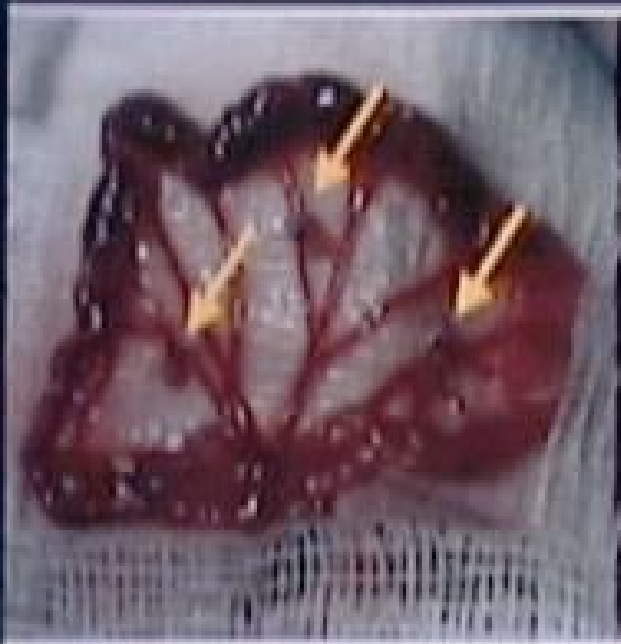
The evidence for the management of endometriosis (Structured abstract) The Cochrane Review

Farquhar C, Sutton C.
Current Opinion in Obstetrics and Gynaecology
1998;10(4)



¿Desarrollar un tratamiento fundado en
la etiopatogenia de la enfermedad?

Ensayos experimentales en tejido embrionario animal permiten ver la importancia de la angiogénesis en el desarrollo de los implantes endometriósicos



36 horas



2 semanas



4 semanas

Immunobiology of endometriosis

Dan I. Lebovic M.A. M.D., Michael D. Mueller M.D. and Robert N. Taylor M.D., Ph.D.

Fert. & Steril., Vol. 75, Jan 2001



Immunobiology of endometriosis

Dan I. Lebovic M.A. M.D., Michael D. Mueller M.D. and Robert N. Taylor M.D., Ph.D.

Fert. & Steril., Vol. 75, Jan 2001

- Habría resistencia de las células endometriales a la apoptosis, posiblemente debido a la secreción de proteínas que interfieren con el reconocimiento de los implantes y/o la expresión del Fas Ligand por parte de las células estromales
- Propone el uso de la pentoxifilina como un agente bloqueante de los fenómenos angiogénicos presentes en el desarrollo de los implantes

Treating endometriosis as an autoimmune disease

Warren B. - Nothnick, Ph. D

Fert. & Steril., Vol. 76, Aug 2001



Treating endometriosis as an autoimmune disease

Warren B.- Nothnick, Ph. D

Fert. & Steril., Vol. 76, Aug 2001

- Un nuevo agente desarrollado para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, la Leflunamida, derivado de los isoxazoles, ha demostrado un efecto anti-TNF- α que podría ser de utilidad en el tratamiento de la EDT
- Otras drogas, de acción anticitoquinas, como el Etanercept (una proteína que bloquea el receptor del TNF), y el Infliximab (anticuerpo quimérico monoclonal que neutraliza los efectos biológicos del TNF) también se han propuesto para su experimentación clínica en endometriosis.

Novel Delivery System of a VEGF Antagonist Using Encapsulated Cells for Tumor Therapy.

Shay Soker, Gunter Schuch, Marcelle Machluf, Anthony Atala

2000 ASCO Annual Meeting



Novel Delivery System of a VEGF Antagonist Using Encapsulated Cells for Tumor Therapy.

Shay Soker, Gunter Schuch, Marcelle Machluf, Anthony Atala

2000 ASCO Annual Meeting

- * La angiostatina y la endostatina inhiben al VEGF
- * Se clonó un nuevo receptor VEGF, la neuropilina 1 (NPL -1)
- * Este péptido por bloqueo inhibe la acción del VEGF

A microscopic view of human endometrial tissue, showing a network of blood vessels and cellular structures. The tissue is stained, highlighting the vascular network and the surrounding stromal cells.

Expression of epithelial neutrophil-activating peptide 78 in cultured human endometrial stromal cells

Esta proteína a su vez interviene en la regulación de las citocinas endometriales que actúan en el proceso de implantación embrionaria

A laparoscopic view of the pelvic cavity. The image shows the uterus and surrounding structures. There are several dark, reddish-brown lesions visible, characteristic of endometriosis. The background is a deep red color, likely due to the lighting and the color of the pelvic organs.

Peritoneal fluid concentrations of epithelial neutrophil activating peptide 78 correlate with the severity of endometriosis

N. Suzumori, K. Katano, and K. Suzumori

Dept. of ObGyn, Nagoya City University Graduate School of Medicine,
Nagoya, Japan
Fert. & Ster., Feb. 2004

Peritoneal fluid concentrations of epithelial neutrophil activating peptide 78 correlate with endometriosis

Motivo por el cual puede ser considerado como un factor angiogénico

El ENA 78 (una cisteína separada por otro aminoácido), quemoquina humana, es un factor quimiotáctico neutrofílico.

Activa los neutrófilos induciendo quimotaxis y promoviendo modificaciones libres de calcio en el citosol

Peritoneal fluid concentrations of epithelial neutrophil activating peptide 78 correlate with the severity of endometriosis

La expresión del ENA 78 está regulada por los siguientes factores inmunológicos:

- * Lipopolisacáridos (LPS)

- * IL-1

- * TNF- α

Peritoneal fluid concentrations of epithelial neutrophil activating peptide 78 correlate with the severity of endometriosis

La endometriosis para su crecimiento progresivo e invasivo depende de los estrógenos, así como de:

- * citokinas
- * quemoquinas
- * factores angiogénicos
- * factores de crecimiento

Peritoneal fluid concentrations of epithelial neutrophil activating peptide 78 correlate with the severity of endometriosis

Las siguientes moléculas se presentan en concentraciones elevadas en el fluido peritoneal de pacientes con EDT:

- * IL-1

- * IL-8

- * TNF- α

- * Factor de crecimiento endotelial - VEGF

Peritoneal fluid concentrations of epithelial neutrophil activating peptide 78 correlate with the severity of endometriosis

Y según estudios mas recientes, también:

- * IL-15

- * Factor macrofágico de inhibición de la migración - MIF

- * Ligando FAS soluble

Peritoneal fluid concentrations of epithelial neutrophil activating peptide 78 correlate with the severity of endometriosis

Tanto el ENA 78 como el IL-8 contienen la secuencia:

ELR (Glu-Leu.Arg)

Característica que les confiere potente acción angiogénica

Peritoneal fluid concentrations of epithelial growth factor activating peptide 78 correlate with endometriosis

considerando que la expresión inducida por parte de la IL-1

Lo que abre el campo para la investigación clínica empleando agentes inhibidores de la angiogénesis

puede especularse que la concentración de este factor angiogénico también debe estar elevada en el fluido peritoneal de las pacientes portadoras de EDT

Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target

Khaled M. Zeitoun M.D. and Serdar E. Bulun M.D.
Fertility and Sterility; 1999;72:961-9



Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target

Khaled M. Zeitoun M.D. and Serdar E. Bulun M.D.
Fertility and Sterility; 1999;72:961-9

Los autores proponen un modelo clínico que ilustra acerca de las aberraciones moleculares que afectan la biosíntesis y el metabolismo de los estrógenos en las pacientes portadoras de endometriosis

Estas anomalías determinan un aumento focal de las concentraciones de estrógenos - lo que podría tener un rol significativo en el desarrollo de las lesiones endometriósicas

Aromatase: a key molecule in the pathophysiology of endometriosis and a therapeutic target

Khaled M. Zeitoun M.D. and Serdar E. Bulun M.D.
Fertility and Sterility; 1999;72:961-9

Las células del estroma endometriósico expresan las aromatasas de manera aberrante.

La actividad aromatasa de estas células está estimulada por la PGE2

El estrógeno a su vez estimula la cyclooxygenasa-2 que determina a su vez un incremento en las concentraciones de la PGE2

Aromatase: a key molecule in the pathogenesis of endometriosis and a therapeutic target

Khaled M. Zeitoun M.D. and Serdar E. Bulun
Fertility and Sterility; 1999;72:961-

Se cierra entonces un circuito de retroalimentación en concentraciones aumentadas de estradiol.

En el tejido endometriósico, la actividad aromatasa escapa a la regulación que un factor inhibidor de transcripción posee en el endometrio eutópico

A la vez que se verifica una deficiencia de la 17β -hidroxisteroide dehidrogenasa tipo 2 que - bajo el estímulo de la progesterona - convierte el E2 en estrona

Hecho que podría explicar la insensibilidad del tejido endometriósico a la progesterona que algunos autores le atribuyen

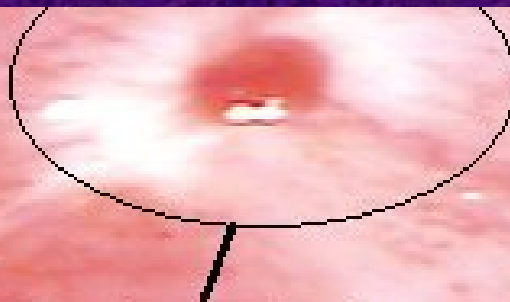
**Conocer el rol de la aromatasa en
la génesis y entretenimiento de
la endometriosis abre un
nuevo rumbo terapèutico:**

Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: A pilot study

Radhika k, Ailawadi, Smeeta Jobanputra, Meera Kataria, Bilgin Gurates and Serdar E. Bulun

Dept. of Obst. & Gyn., Univ. Of Illinois at Chicago

Fert. & Steril. , Feb. 2004



Endometriosis

Treatment of endometriosis and chronic pelvic pain with letrozole and norethindrone acetate: A pilot study

La combinación de LETROZOLE y NORETINDRONA logró inducir una marcada disminución de lesiones laparoscópicamente objetivables (confirmadas histológicamente) en las 10 pacientes tratadas, así como produjo un notable alivio del dolor en 9 de esas 10 pacientes, ninguna de las cuales había respondido anteriormente a los demás tratamientos disponibles hasta la fecha

Apoptosis in human endometrium and endometriosis

Hum Reprod Update. 2004 Jan-Feb;10(1):29-38

Harada T, Kaponis A, Iwabe T, Taniguchi F, Makrydimas G, Sofikitis N, Paschopoulos M, Paraskevaidis E, Terakawa N.

**Department of Obstetrics and Gynaecology,
Tottori University School of Medicine, 36-1
Nishimachi, 683-8504, Yonago, Japan.**

Apoptosis in human endometrium and endometriosis

La apoptosis es una función orgánica necesaria para mantener la homeostásis de los tejidos

La misma se encuentra alterada en el tejido endometrial eutópico y en las lesiones en las pacientes portadoras de EDT

El conocimiento de esta anomalía abre la puerta a nuevas investigaciones terapéuticas



Muchas gracias