

El problema de la endometriosis en la adolescencia

Elizabeth Domínguez,¹ José María Méndez Ribas²

¹ Médica de Planta de la I^a Cátedra de Ginecología y del Programa de Adolescencia del Hospital de Clínicas "José de San Martín". Miembro de la CD de la Sociedad Argentina de Ginecología Infantojuvenil (SAGIJ).

² Profesor Consulto de Ginecología de la Universidad de Buenos Aires. Director del Programa y Miembro de la CD de la Federación Internacional de Ginecología Infantojuvenil (FIGIJ).

Reproducción 2008;23:00

Introducción

El dolor menstrual constituye un frecuente motivo de consulta de las adolescentes cuya etiología no siempre es fácil de precisar ya que habitualmente se imbrican las causas orgánicas con las psicológicas. Este es un síntoma que le da una buena oportunidad al ginecólogo para evaluar a la adolescente en todo su contexto, no limitándose solo a calmar el dolor.

Nuestra metodología de estudio de la algomenorrea en general ya la hemos abordado en publicaciones anteriores.¹ Aquí nos limitaremos a profundizar el conocimiento de una de sus principales causas como es la endometriosis cuando se presenta en la etapa perimenárquica.

En la actualidad ya tenemos evidencias claras de que esta enigmática enfermedad puede comenzar en etapas muy cercanas a la menarca e incluso antes de que ella se produzca, como hemos tenido la oportunidad de observar en dos pacientes.

Desde la primera descripción anatómica de Rokitansky (1860) y clínica de Sampson (1921) es mucho lo que se ha avanzado en el conocimiento de la misma. Hoy sabemos que para que ocurra el implante de la mucosa endometrial fuera de la cavi-

dad uterina deben ocurrir diferentes fenómenos biológicos. No basta el reflujo transtubario para que se implante el endometrio ovulatorio, sino que además deben alterarse los complejos mecanismos depuradores de la sangre menstrual caída en la pelvis controlados por factores inmunológicos que se alteran.

A su vez, hoy también sabemos que estos factores inmunológicos están íntimamente relacionados con factores psíquicos y endócrinos, lo cual nos obliga a ver a la paciente en forma integral si queremos practicar buena medicina.

El advenimiento de la laparoscopia y su mayor indicación en jóvenes nos hizo reflexionar acerca de que esta patología está subdiagnosticada en adolescentes.

En la era prelaparoscópica el hallazgo de endometriosis en pacientes menores de 19 años oscilaba entre el 6 y el 10%, y ahora se reportan incidencias que oscilan entre el 40 y 70% en grandes series de adolescentes con dolor pelviano crónico. La situación no es simple porque no es posible indicar una laparoscopia ginecológica ante un síntoma tan común como el dolor menstrual en una joven. Por lo tanto, debe manejarse el tema con suma prudencia y por ello nos pareció operativo hacer esta actualización y explicitar nuestra metodología de acción basada en la propia experiencia.

Correspondencia: Elizabeth Domínguez
E-mail: elizabeth.dominguez@speedy.com.ar

Patogenia

Como estamos haciendo una actualización del tema resumiremos las teorías con más prevalencia ya que el adecuado conocimiento de las mismas facilitará la elaboración de las estrategias terapéuticas.

1) Teoría de Sampson o menstruación retrógrada (1922)²

Es la teoría básica más aceptada. Ella hace mención al transporte retrógrado de las células endometriales a través de las trompas durante la menstruación y su implante en la cavidad peritoneal. Sampson refuerza la misma por la llegada de mayor reflujo menstrual en este grupo de mujeres por medio de distintos mecanismos. A saber:

Ayer y Fridenstab³ demostraron la hipotonía de la unión útero-tubárica en pacientes con endometriosis, Salamanca y Beltran⁴ comprobaron el aumento de contractilidad uterina y Vercellini⁵ observó mayor reflujo menstrual durante la laparoscopia en pacientes con endometriosis.

A su vez, las alteraciones congénitas del aparato genital que se manifiestan en la adolescencia (malformaciones obstructivas) acentuarían el reflujo, con aumento de la probabilidad de desarrollar endometriosis, según lo propuesto por diversos autores como Goldstein,³ Schifrin⁷ y Sanfilippo.⁵

Sin embargo, en nuestra experiencia sólo el 40% de las pacientes con *malformaciones genitales obstructivas* (Figuras 1, 2) tuvieron evidencia de endometriosis pélvica al examen laparoscópico, lo cual confirmó la vigencia de la teoría de Sampson. Pero, en el otro 60% de las adolescentes que presentaron hemoperitoneo retrógrado el endometrio no se implantó, lo cual avala la existencia de otros factores que intervienen en su etiología.

También es importante destacar que hoy sabemos que la mayoría de las mujeres tienen menstruación retrógrada normal.

Figura 1. Cuerno uterino no comunicante.



Figura 2. Útero doble con hemivagina ciega (síndrome de Wunderlich).



2) Teoría de Meyer (1924): metaplasia celómica⁶

Sabemos por la embriología que el peritoneo pélvico, el epitelio germinal del ovario y los conductos müllerianos derivan del epitelio celómico que está constituido por células totipotenciales.

La línea de células endometriales pueden sufrir transformación metaplásica convirtiéndose en endometrio funcional ante distintos estímulos como son las infecciones o los cambios hormonales, desarrollando endometriosis en la superficie del ovario.

3) Teoría de Halban (1920) o diseminación linfohemática¹⁰

Ya se ha demostrado que las células endometriales pueden diseminarse por vía hemática o linfática, encontrándose dichas células en lugares muy distantes al útero como pleura, ombligo o vagina.

Fisiopatología

Donde más avances se han logrado es en el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad relacionada especialmente con los mecanismos inmunológicos. Lo repasaremos:

1) Cambios en la inmunidad humoral y celular

La inmunidad humoral se refiere a los linfocitos B, es decir, a una mayor producción de anticuerpos antiantígenos-endometriales,⁹ mientras que a la inmunidad celular se la vincula con los linfocitos T y las alteraciones del líquido peritoneal. De esta forma se produce:

- a) **Un proceso inflamatorio local**, siendo el mediador del mismo el propio **líquido peritoneal** en el cual los **macrófagos se hallan aumentados en número y actividad generando** así citoquinas (**Interleukinas 6-8**) que favorecen el crecimiento de los implantes.^{11,12}
- b) **Disminución del número y actividad de las células *natural killer*, no reconociendo al tejido endometrial ectópico.**¹²
- c) **La presencia de factor TNF ALFA** (factor de necrosis tisular) que activa la angiogénesis, favoreciendo así el desarrollo del tejido endométrico.¹³
- d) **La presencia del factor de crecimiento endotelial (VEGF)** que es quien activa la angiogénesis y a su vez suprime la acción de las células *natural killer* (NK).¹⁴
- e) **El factor inhibidor de macrófagos** que es angiogénico y favorece el desarrollo de los focos ectópicos.
- f) La acción de las **proteínas de adhesión**

celular (fibronectinas) favorecen el anclado de las células endometriales al peritoneo y regulan **la acción de la MMPS (metaloinoproteinasas)** que son enzimas que degradan la matriz extracelular, facilitando la invasión, angiogénesis y proliferación celular.¹⁶

2) Factores endócrinos

Por expresión aberrante de la citocromo P450 aromatasas se genera la producción local de estrógenos provocando estimulación de la enzima ciclooxigenasa 2 y ello a su vez Prostaglandina E2, estableciendo un *feedback* positivo.¹⁷

3) Apoptosis o muerte celular programada

La sobrevivencia y proliferación de estas células endometriales es mayor por una **disminución de la apoptosis** celular en el endometrio ectópico de estas pacientes con endometriosis.^{17,18}

4) Factor genético

Debemos mencionar los aspectos genéticos que relacionan el desarrollo de esta patología con los antecedentes familiares. Simpson y col (1980),¹⁹ y Dos Reis (1999)²⁰ pusieron en evidencia el riesgo de padecer endometriosis en un 5 al 8% en primer línea familiar, sugiriendo así un factor poligénico multifactorial.

5) Factor ambiental

Las *dioxinas* son sustancias químicas lipofílicas de lenta degradación que provienen de la combustión incompleta de residuos clorados. Ingresan en la cadena alimentaria por medio del aerotransporte contaminando así el agua y los alimentos.

El desarrollo de endometriosis por esta causa ha sido estudiado en animales (monas), pero pocos estudios de casos controlados investigaron la asociación de la misma en humanos,^{21,22} por lo cual su participación es controvertida en el desarrollo de esta afección requiriéndose mayores estudios.

Patogénesis

Nos adherimos a la práctica clasificación propuesta por Donnez y col,²³ respecto a las 3 formas clínicas de endometriosis:

1) Peritoneal

Se presentan al ojo del examinador como lesiones rojas (Figura 3), negras o blancas (Figura 4). La lesión roja es de temprana aparición, está muy vascularizada y activa.²⁴ Frecuentemente observadas en pacientes adolescentes^{25,26} las mismas van siendo reemplazadas por lesiones negras producto del depósito de restos de sangre, y por último las blancas que ya son lesiones cicatrizales e inactivas (Figuras 4 y 5).

Figura 3. Lesiones rojas.



Figura 4. Lesiones negras y blancas.

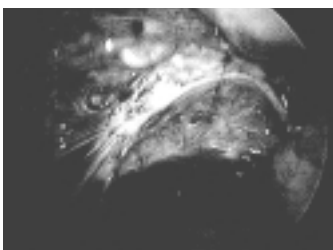
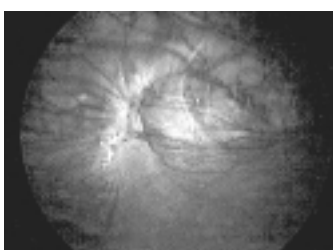


Figura 5. Lesión vieja cicatrizal.



2) Ovárica

Hughesdon y Brosens²⁷ consideran que el endometrioma se forma a partir de un implante endometrial sobre la superficie del ovario, el cual va invaginando la corteza del mismo generándose el endometrioma. En cambio, Donnez y col,^{28,29} sostienen que se produce por metaplasia del epitelio celómico invaginado dentro de la corteza ovárica (Figura 6).

Figura 6. Endometrioma.



3) Tabique rectovaginal

Estas lesiones son el resultado de la metaplasia de restos mullerianos.²⁹

Se expresa como nódulos conformados por la proliferación de músculo liso y fibrosis que ocupan el *septum* rectovaginal. En el mismo se encuentran bajos niveles de receptores a estrógenos y progesterona con respecto a los implantes peritoneales, por lo cual es más efectivo el tratamiento quirúrgico que el tratamiento hormonal.

Su presencia es poco frecuente en adolescentes, pero hay que pensar en ellas porque existen.

Manifestaciones clínicas

Como es conocido el **dolor** es el principal síntoma y el mecanismo del mismo es por la acción del factor inflamatorio local.

Lamentablemente no hay ningún síntoma patognomónico de la endometriosis, lo que dificulta el diagnóstico precoz.

La **dismenorrea** suele ir de menor a mayor en la evolución de su intensidad y se

asocia frecuentemente a dolor en los miembros inferiores. Fuera de la menstruación puede manifestar la paciente **dolor pelviano** que con el tiempo se hace crónico y puede ser cíclico o acíclico.

En otras oportunidades se produce un agudo dolor en alguna de las dos fosas ilíacas, de corta duración y difícil interpretación, lo cual se debe a una pequeña ruptura de un endometrioma con derrame de su contenido en el peritoneo. Rápidamente vuelve a adherirse el estrecho orificio.

En relación al dolor hemos realizado un estudio retrospectivo³⁴ de pacientes adultas con endometriosis que consultaron por esterilidad y el 58% de ellas ya presentaban intenso dolor 3 años después de la menarca, el cual no fue interpretado oportunamente.

Finalmente, la forma **nodular** que se ubica en el tabique rectovaginal produce exquisito y puntual dolor en la relación sexual durante la penetración profunda. Se debe pensar en ella antes de diagnosticar vaginismo en la joven paciente.

Diagnóstico clínico

Al no existir ningún elemento clínico definitivo por sí solo para el diagnóstico, deberemos hacer una sumatoria de ellos para fundamentar finalmente la indicación de una oportuna laparoscopia. Así hablamos de pacientes con alta probabilidad de padecerla (grupo de riesgo). Repasemos estos elementos clínicos:

Interrogatorio

Investigar los antecedentes familiares (madre, tías) con presencia de endometriosis o dolor pelviano crónico y presencia de otras enfermedades autoinmunes (hipotiroidismo, alergias en general, etc.).

Precisar el dolor y sus características (intensidad, duración, irradiación, momento de aparición, con qué se exacerba o atenúa).

Debemos descartar las causas extraginecológicas que pueden producir dolor pel-

viano crónico, dentro de las cuales hallamos a las gastrointestinales (colon irritable, constipación crónica, parasitosis, enfermedad de Crohn, etc.), ortopédicas (pie plano, espina bífida parcial, xifosis, escoliosis, lordosis), urológicas (ptosis renal, riñón en herradura, litiasis) y las psicógenas (trastornos de la conducta alimentaria, depresión y abuso sexual).³⁴

Examen ginecológico (IRS)

Buscando puntos dolorosos específicos al tacto vaginal/rectal en forma cuidadosa y detallada. Conviene hacerla con una sola mano y un solo dedo. Empezar por el vestíbulo vulvar para descartar vestibulitis, luego palpar los músculos elevadores (vaginismo), la uretra y la base vesical. Se continúa con el cuello uterino, movilizándolo a ambos lados, se palpan los anexos y finalmente se termina explorando el fondo del saco de Douglas. Si es estrictamente necesario, se completa con tacto rectal (ligamentos úterosacros y parametrios) previo permiso acordado con la adolescente.³⁴

Evaluación psicológica

Es interesante destacar, algo que es fruto de nuestra experiencia, nos referimos a las características de personalidad que suelen tener con frecuencia estas jóvenes pacientes: gran dependencia de la madre, elevada autoexigencia, buen nivel intelectual, ansiedad y cuidado exigente del cuerpo. Es otro elemento a tener en cuenta.

Métodos complementarios de diagnóstico

Con la precisión clínica de una probable endometriosis en nuestra paciente recurriremos a métodos complementarios.

- a) Dosaje del antígeno Ca 125: si bien se utiliza prioritariamente para el diagnóstico del carcinoma de ovario, también puede elevarse ante una irritación peritoneal producida por endometriosis activa.

Sus valores en general no son tan altos como en los casos oncológicos y su positividad ayuda al diagnóstico. También es útil para el seguimiento y para evaluar la respuesta al tratamiento.^{35,36}

- b) Ecografía ginecológica abdominal y/o transvaginal (IRS) muy útil para el diagnóstico de endometrioma. Se observa como un tumor líquido con ecos en su interior, márgenes nítidas y con áreas más engrosadas (Figura 7).

Figura 7. Endometrioma.



Asociado al efecto *doppler* se observa el patrón vascular con circulación escasa en su interior.^{36,37} Lamentablemente la ecografía no permite diagnosticar los focos peritoneales, siendo éstos los hallazgos más frecuentes en adolescentes.^{38,39}

Ante la imagen ecográfica de un quiste de ovario en adolescentes debemos repetirla en el posmenstruo ya que su persistencia sugiere endometrioma.

- c) En un futuro cercano en relación a los cambios inmunológicos que se observan en la endometriosis el dosaje en suero de las citoquinas (responsables de la proliferación, vascularización, inflamación) abre un futuro promisorio.⁴⁰

- d) Resonancia magnética nuclear de la pelvis: es más específica que otros métodos

no invasivos y ofrece mayor resolución que la ecografía, pero sin embargo, no permite evaluar a las pequeñas adherencias e implantes no superando en este sentido a la laparoscopia como método diagnóstico y terapéutico.⁴¹

Permite detectar endometriomas y también lesiones adenomióticas de la vejiga y del *septum* rectovaginal. En estos casos es útil complementar con una ecografía transrectal.⁴²

Diagnóstico laparoscópico

El diagnóstico de certeza se realiza por la laparoscopia pelviana. Creemos que es importante la detección precoz ya que la endometriosis es considerada una enfermedad evolutiva y que tiene repercusión sobre la salud reproductiva y la calidad de vida.

Al ser un método invasivo y tratándose de jóvenes pacientes debemos seleccionar bien el grupo de riesgo tratando de sumar elementos diagnósticos pausadamente para finalmente, si hay bastante evidencia, consensuar con la paciente y su familia la indicación quirúrgica.⁴²

A partir de la década del 80 se intensificó el diagnóstico laparoscópico por dolor pelviano crónico en adolescentes y mujeres jóvenes y los hallazgos de focos endometriósicos en diversos estadios fue notable. En nuestra experiencia incluso en dos adolescentes perimenárquicas que consultaron por "tumor pelviano" diagnosticamos endometriosis estadio III y IV.

El hallazgo de endometriosis a través de la visión directa en la etapa adolescente y su relación fueron puestos en evidencia a través de los años por diversos autores y por nosotros.

Goldstein (1985) halló en 140 adolescentes (10 a 19 años) con dolor pelviano crónico, 66 pacientes (47%) con endometriosis, 13 de las cuales fueron clasificadas en estadio inicial de la enfermedad.

Laufer y Emmans (1995) en Boston encontraron endometriosis en 26 pacientes entre 13 y 21 años (63%). De de ellas el 82% eran estadio I y el 18% eran estadio II.³¹

Emmert (1998) encontró sobre 105 adolescentes (13 a 19 años) con dolor pelviano crónico, 77pacientes (73%) con endometriosis, de las cuales el 32% eran estadio I y el 8% estadio II.

Ggorza y col, en la Argentina, sobre 78 jóvenes (13 a 24 años) con dolor pelviano crónico hallaron endometriosis en 42 pacientes (58.8%), de las cuales el 45% eran estadio I y el 36% estadio II.⁴³

Al igual que nosotros, se ha observado que el 50% de las pacientes que llegan a la consulta por dolor pelviano crónico, demoraron entre 4 a 6 años en realizar la laparoscopia, ya que los síntomas son poco precisos o no se piensa en ellos, demorándose así la indicación y el diagnóstico con el oportuno tratamiento.

La laparoscopia debe ser realizada por profesionales idóneos y con experiencia, debiéndose inspeccionar detalladamente la superficie del peritoneo, ovario, realizar la aspiración del líquido peritoneal, observar el tipo de lesiones y biopsiarlas para el diagnóstico final anatomopatológico (ver imágenes).

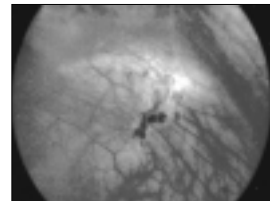
La clasificación que utilizamos es la propuesta en 1985 por ASRM (Cuadro 1), modificada en 1996, en la cual se mantiene la estadificación pero haciendo más hincapié en las lesiones peritoneales rojas, siendo las más activas e iniciales de la enfermedad.⁴⁷

Por medio de la laparoscopia se realiza también el tratamiento, el cual debe guardar criterios de *citoreducción*, es decir, la resección de la mayor cantidad de tejido posible guardando la relación anatomofuncional.

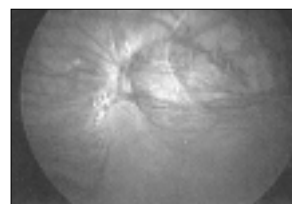
El procedimiento consiste en la cauterización o excéresis de las lesiones peritoneales, lisis de las adherencias y/o resección del endometrioma preservando el tejido ovárico (ver figuras).

Ejemplo de imágenes halladas

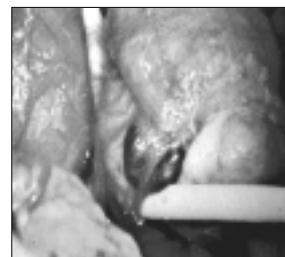
Lesión peritoneal amarronada



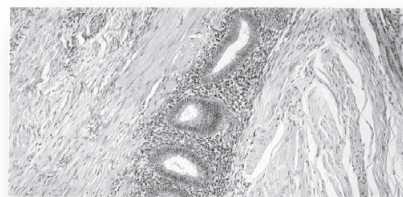
Lesión blanca



Nódulos endometriósicos



Glándulas y estroma (anatomía patológica)

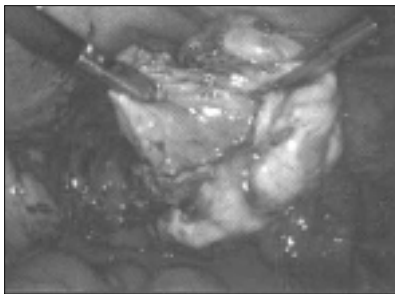


Cuadro 1.

		Estadificación ASRM (1985)		
		I	II	III
Lesiones peritoneales	Superficiales	1	2	3
	Profundas	2	3	4
	Adherencias	3	4	5
	Endometriomas	4	5	6
Lesiones ováricas	Endometriomas	5	6	7
	Adherencias	6	7	8
Lesiones de tubo	Endometriomas	7	8	9
	Adherencias	8	9	10
Lesiones de útero	Endometriomas	9	10	11
	Adherencias	10	11	12
Lesiones de vejiga	Endometriomas	11	12	13
	Adherencias	12	13	14
Lesiones de intestino	Endometriomas	13	14	15
	Adherencias	14	15	16
Lesiones de otros órganos	Endometriomas	15	16	17
	Adherencias	16	17	18

Puntaje

- Estadio I (mínimo): 1-5 pts
- Estadio II (leve): 6 a 15 pts
- Estadio III (moderado): 16 a 40 pts
- Estadio IV (severo): mayor a 40 pts

Lisis de las adherencias*Resección del endometrioma***Tratamiento médico**

Hoy sabemos que el endometrio que se implanta es el secretor (ovulatorio), por lo cual el tratamiento hormonal inhibitorio de la ovulación es el eje terapéutico. El tratamiento hormonal puede indicarse en 3 situaciones:

- a) "De prueba" diagnóstica antes de la laparoscopia, para evaluar la evaluación de la sintomatología y la necesaria indicación quirúrgica.
- b) Post-laparoscopia, porque quedaron focos que no pudieron extirparse.
- c) Post-laparoscopia para prevenir recidivas, ya que son mujeres jóvenes y les quedan muchos años por delante antes de buscar un embarazo.

Actualmente el tratamiento hormonal ha quedado prácticamente reducido al uso de

los anticonceptivos orales combinados, adecuando el uso de los distintos progestágenos solos o con estrógeno a cada caso en particular.

Sin embargo, vale la pena mencionar nuestra experiencia en los dos casos que relatamos con endometriosis avanzadas que no pudieron extirparse con la cirugía laparoscópica todos los focos, por lo cual indicamos por 6 meses análogos de GnRH de depósito (leuprolide 3,75). El *second look* laparoscópico mostró "limpieza" de las lesiones residuales y no alteró su uso el crecimiento puberal de las pacientes.

Fundamento fisiopatagénico de la aplicación de los progestágenos (solo o combinados con etinilestradiol)

Hoy sabemos que producen un ambiente de hipostrogenismo, reduciendo así la acción de los estrógenos circulantes y provocando una menor proliferación endometrial.⁴⁹

Además:

- Generan un estado local progestínico, recuperando la relación entre las 2 isoformas del receptor de progesterona, mejorando la regulación de la expresión génica a nivel endometrial.
- Aumentan la apoptosis, es decir, que la vida media de la células será menor.
- Disminuyen los factores angiogénicos (responsables de la implantación por el aumento de la vascularización) y disminuye la expresión de las MMPS.
- Disminuyen la actividad de la aromatasasa (responsable de la producción local de estrógenos).¹⁶

Todos estos mecanismos transforman al endometrio en inactivo y de esta manera se reduce la posibilidad de que se implante ectópicamente.

En nuestra experiencia la utilización de los AO combinados es muy aceptada ya que son accesibles, tienen buena tolerancia disminuyendo el dolor, controlando el ciclo

menstrual y actuando con su mecanismo anticonceptivo, siendo así muy útil en las jóvenes adolescentes. En estas pacientes hoy utilizamos preferentemente los AO monofásicos con etinil estradiol entre 20 y 30 mcg combinado con drospirenona. Hay varias publicaciones que indican que con dosis menores de estradiol (15 mcg) en pacientes peripuberales puede retrasarse la maduración ósea.

El progestágeno solo más utilizado es el desogestrel (0.075 mg), muy efectivo sobre los focos endometriósicos, pero algo difícil de mantener su uso por el frecuente *spotting* que produce. Debemos planificar muchos años de uso en estas jóvenes pacientes.

Actualmente, además de los progestágenos vigentes que tienen probado efecto antiestrogénico (desogestrel, levonorgestrel, drospirenona)⁵¹ se agrega el dienogest 2 mg, progestágeno de 4ª generación combinado con 30 ug EE. Tiene una potente acción de atrofia endometrial comprobada en las células endometriales *in vitro*^{52,54} y también se ha observado en un estudio⁵³ randomizado en donde se comparó la eficacia del mismo con el acetato de leuprolide, demostrando que no había diferencia respecto a la respuesta al dolor, además de su efecto como antiandrogénico.⁵⁵

Conclusiones

No quedan dudas que la endometriosis existe en las adolescentes y en diferentes estadios de presentación. Pensamos que los cuadros que vemos en la mujer adulta que consulta por esterilidad, en la mayoría de los casos es el resultado de un proceso que ha comenzado varios años antes. Pensar en él será la primera etapa diagnóstica.

La laparoscopia es un excelente recurso para evaluar el dolor pelviano crónico (dismenorrea intensa) en búsqueda de endometriosis, pero debe llegarse a ella después de haber descartado todas las otras causas, especialmente si de menores se trata, y de

una prudente evaluación clínica.

Siempre que hablamos de adolescentes insistimos en la necesidad de un abordaje integral junto a su familia, y más aún en estos casos, si el síntoma que estamos tratando es el dolor.

Agradecemos al Dr Ricardo Bouquet, Jefe de la Sección Endoscopia de la Iª Cátedra de Ginecología del Hospital de Clínicas "José de San Martín" por el apoyo recibido para el diagnóstico de nuestras pacientes.

Referencias

1. Méndez Ribas JM, y col. Enfoque actual de la adolescente por el ginecólogo. Ed. Ascune. 2ª Edición. Argentina 2005.
2. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet. Gynecol* 1927;14:442-469.
3. Goldstein D. Adolescent endometriosis. *J. Adol Health Care* 1980;1:37.
4. Schiffrin B. Teen age endometriosis. *AM J Obstet. Gynecol* 1973;116:973.
5. Sanfilippo J. Endometriosis in association with uterine anomaly. *AM J Obstet. Gynecol* 1986;154:39.
6. Meyer R. Zur Frage der heterotopen epithelwucherung insbesondere des peritonealepithels und in die ovarien. *Virchows Arch* 1924;250:595-610.
7. Halban J. Metastatic Hysteroadenosis. *Zentralbl Gynecol* 1925;7:387-391.
8. Steele RW, Dmowski WP. Immunologic Aspects of human endometriosis. *Human Reprod* 1981;10:2671-2675.
9. Dmowski WP. The role of cell mediated immunity in pathogenesis of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994;159:7-14.
10. Rodgers WH. Expression and localization of matrilysin a matrix metalloproteinases in human endometrium during the reproductive cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:253-260.
11. Matrisian LM. Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodelling. *Trends Genet* 1990;6:121-125.
12. Oosterlynck DJ. Woman with endometros show a defect in natural killer activity resulting in a decreased cytotoxicity to autologous endometrium. *Fertil Steril* 1991;56:46-50.
13. Eisermann J. Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 1988;50:573-579.
14. Donnez J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in endometriosis. *Human Reprod* 1998;13:1686-1690.
15. Hulboy DL. Matrix metalloproteinases as mediators of reproductive function. *Mol Hum Reprod* 1997;3:27-45.

16. Noble LS. Aromatasa expression in endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:174-179.
17. Dmowski WP. Apoptosis in endometrial glandular and stromal cells in women with or without endometriosis. *Human Reprod* 2001;16:1802-1808.
18. Meresman GF. Oral contraceptives suppress cell proliferation and enhance apoptosis of eutopic endometrial tissue from patients with endometriosis. *Fert Steril* 2003;3:1141-1147.
19. Simpson J. Hereditary aspects of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* 1980;137:327.
20. Dos Reis R. Family risk among patients with endometriosis. *J Assit Reprod Genet* 1999;16:500-503.
21. Gerhard I. The limits of hormone substitution in pollutant exposure and fertility disorders. *Zentrabl Gynakol* 1992;11:593-602.
22. Koninckx PR. Dioxin pollution and endometriosis in Belgium. *Human Reprod* 1994;9:1001-1002.
23. Donnez J; Nisolle M. Peritoneal endometriosis, Ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of rectovaginal septum are three different entities. *Fertil and Steril* 1997;68:585-595.
24. Brosens IA. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil and Steril* 1994;61:1034-1068.
25. Redwine DB. Age related evolution color appearance of endometriosis. *Fertil and Steril* 1987;48:1062-1063.
26. Goldstein MP. Laparoscopic in the diagnosis and management of pelvic pain in adolescents. *J Reprod Med* 1980;44:251-258.
27. Brosens IA. The endoscopic localization of endometrial implants in the ovarian chocolate cyst. *Fertil and Steril* 1994;61:1034-1068.
28. Donnez J, Nisolle M. Large ovarian endometriomas. *Hum reprod* 1996;11:641-646.
29. Donnez J, Nisolle M. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of rectovaginal septum are three different entities *Fertil and Steril* 1997;68:585-595.
30. Davis GD. Clinical characteristics of adolescents endometriosis. *J Adolesc Health* 1993;14:362.
31. Laufer M, Sanfilippo J. Endometriosis. Diagnosis and Treatment. *J Pediatric Adolescent Gynecology* 1998; 363-410.
31. Laufer M, Sanfilippo J. Endometriosis. Diagnosis and Treatment. *J Pediatric Adolescent Gynecology* 2003;16:3-11.
32. Reese K, Reddy S. Endometriosis in adolescent population. *J Pediatric Adolescent Gynecology* 1996;9:125.
33. Donnez J, Nisolle M. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis and adenomyotic nodules of rectovaginal septum are three different entities. *Fertil and Steril* 1997;68:585-595.
34. Méndez Ribas JM, Domínguez E. Dolor pelviano crónico en adolescentes con endometriosis. Cap 10 del libro *Endometriosis*. Augé, L; Jofré, F. Ed. Corpus 2006.
35. Pittaway D. Clinical evaluation of Ca 125 concentrations as prognostic factor for pregnancy in infertile women with surgically treated endometriosis. *Fertil and Steril* 1995;64:321-324.
36. Pittaway D. Use of Ca -125 in the diagnosis and management of endometriosis. *Fertil and Steril* 1986; 46:790-795.
37. Aleem F. The role of color Doppler in diagnosis of endometriosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;51-54.
38. Dogan M. Transvaginal sonographic diagnosis of ovarian endometrioma. *Gynecology and Obstetrics* 1996;145-149.
39. Laufer M, Sanfilippo J. Endometriosis. Diagnosis and Treatment. *J Pediatric Adolescent Gynecology* 2003;16:3-11.
40. Mohamed A. Review Laboratory testing for endometriosis. *Clinica Chimica Acta* 2004;340:41-56.
41. Bazot, M. Deep pelvic endometriosis imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology* 2004;232:379-380.
42. Méndez Ribas JM, Domínguez E. Dolor pelviano Crónico en adolescentes con endometriosis. Cap 10 del libro *Endometriosis*. Augé, L., Jofré. Ed. Corpus 2006. Argentina.
43. Goldstein D. Adolescent endometriosis. *J Adol Health Care* 1980;1:37.
44. Bouquet R. Hallazgos por cirugía laparoscópica en algias pelvianas crónicas. *Rev. Soc. Obst. Gin* 2003;80:121-125.
45. Emmert C. Endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents girls. *Gynecology and Obstetrics* 1998; 261:89-91.
46. Gogorza S. Endometriosis en adolescentes con dolor pelviano crónico: lesiones iniciales. 7th World Congreso Endometriosis. London. 2000.
47. The American Society for Reproductive Medicine. Revised American Society for Reproductive Medicine classification for endometriosis. 1996. *Fertil and Steril* 1997;67:817-821.
48. Méndez Ribas JM, Domínguez E. Dolor Pelviano Crónico en Adolescentes con Endometriosis. Cap. 10 del libro *Endometriosis* Augé, L, Jofré, F. Ed. Corpus. 2006.
49. Osteen K. Reduced progesterone action during endometrial maturation: a potential risk factor for the development of endometriosis. *Fertil and Steril* 2005; 83:537-549.
50. Charalambopoulos JT, Rolla ED. Ventajas y desventajas de los anticonceptivos orales que contienen 0,060 mg de gestodeno más 0,015 mg de etinilestradiol y sus posibles efectos sobre la salud pública Argentina. *Reproducción* 2002;15:9-21.
51. Charalambopoulos JT. Anticoncepción oral con preparados hormonales combinados Tratado de Anticoncepción. Rosario. Ed Corpus 2005;161-200.
52. Okada H. The inhibitory effect of dienogest a synthetic steroid on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Molec Human Reprod* 2001;7:341-347.
53. Kaminsky K. Treatment of endometriosis with dienogest: preliminary report. *Ginecol Pol* 2001;72:299-304.