

GINECOLOGIA

NUEVOS CONCEPTOS EN LA FISIOPATOLOGIA DE LA ENDOMETRIOSIS: INMUNOLOGIA Y ENDOCRINOLOGIA CELULAR

Ana Karen Ramírez Alvarado*

Carlos Escalante Gómez**

SUMMARY

Endometriosis is a benign chronic inflammatory disease characterized by the presence of endometrial tissue outside the uterine cavity, typically within the pelvis. Since initial descriptions of the disease, several theories have been proposed to explain the genesis of endometriosis; however none can adequately expound the pathophysiology of the disease. Because of that reason, recent studies on endometriosis have focused on immunological and endocrinological events that are part of the pathophysiology of endometriosis. Studies have found that the abnormal immune response of women

with endometriosis is mainly characterized by an imbalance between the action of M1 and M2 type macrophages and such imbalance triggers a series of events that culminate in the development of the disease.

INTRODUCCION

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica benigna caracterizada por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina que afecta cerca de un 5-10% de todas las mujeres en edad reproductiva en los Estados

Unidos.^{14,6} Típicamente las lesiones endometrioscicas se encuentran a nivel pélvico, sin embargo pueden afectar sitios anatómicos extra pélvicos tales como SNC, pulmones, órganos genitales externos, entre otros.^{10,16} Los síntomas clásicos con los que se manifiesta la endometriosis incluyen dispareunia, dolor pélvico no cíclico y dismenorrea, siendo esta última el síntoma más común presente hasta en un 85% de todas las mujeres con endometriosis. En general la severidad de las manifestaciones clínicas no guarda correlación con la severidad de la enfermedad,

* Médico General

** Medico Asistente Ginecología- Obstetricia HSJD. MSc. Fisiología Humana, Universidad de Costa Rica.

así bien pacientes con afección mínima o moderada pueden cursar con dolor significativo mientras que pacientes con endometriosis severa pueden cursar asintomáticos.¹⁶ Desde su descripción inicial en 1860 se han propuesto distintas teorías con el objetivo de entender la fisiopatogenesia de la endometriosis, sin embargo aún actualmente la totalidad de los mecanismos de enfermedad de la endometriosis y las relaciones de causalidad entre estos no se han logrado establecer por completo. Los avances más recientes en la investigación de la endometriosis se han centrado en el rol de la genética, el ambiente, y sobretodo el papel del sistema inmune y las hormonas en el establecimiento y la perpetuación de las lesiones endometrioscicas.²⁰

TEORIAS FISIOPATOLOGIAS INICIALES

A. Teoría de Sampson (Menstruación retrograda)

Propuesta en 1920, la menstruación retrograda constituye la teoría más aceptada sobre la patogénesis de la endometriosis. De acuerdo a esta teoría la endometriosis es consecuencia del reflujo de fragmentos endometriales a través de las trompas de Falopio durante la menstruación, los cuales posteriormente se

implantan y crecen en el peritoneo o el ovario.^{5,15} La menstruación retrograda como génesis de la endometriosis ha sido respaldada por la observación de una mayor prevalencia de endometriosis en adolescentes con obstrucción congénita del tracto genital, así como en mujeres con estenosis cervical o útero septado. Además modelos animales en los cuales se ha generado de manera iatrogénica una obstrucción del tracto genital, han tenido como resultado la aparición de endometriosis en la cavidad peritoneal.¹⁰ La distribución anatómica de la mayoría de lesiones endometrioscicas también apoya la teoría de Sampson; la presencia de lesiones preferentemente en el fondo de saco de Douglas es explicado por la acumulación del flujo menstrual regurgitado bajo la influencia de la gravedad en esta zona anatómica.⁷ La hipótesis propuesta por Sampson se ha cuestionado debido a que aproximadamente un 80% de las mujeres presentan reflujo durante la menstruación, sin embargo no todas representan casos de endometriosis. Se propuso en respuesta a lo anterior que las mujeres que desarrollan endometriosis serán aquellas que presenten un trastorno en el Sistema inmune que impide que este identifique y destruya las células en la cavidad endometrial.¹⁶

B. Teoría de Meyer (Metaplasia Celómica) y Teoría de la inducción

Las células que conforman el peritoneo, la superficie ovárica y el tejido endometrial provienen de un precursor embriológico común; la célula celómica.^{16,11} La teoría de Meyer propone que por un proceso de metaplasia las células germinales ováricas y las células peritoneales pueden ser potencialmente transformadas en tejido endometrial, dando de esta forma origen a las lesiones endometrioscicas.¹⁸ Son varios los puntos que se han establecido en contra de la teoría de la metaplasia celómica como la explicación fisiopatológica de la endometriosis. Según lo propuesto por Meyer, debido al potencial metaplásico de las células celómicas, existiría la posibilidad de la presentación de endometriosis en hombres así como en mujeres con ausencia congénita de útero, esto dado a que no establece alguna dependencia del proceso metaplásico con la presencia tejido endometrial. Por otro lado, ya que se trata de un proceso de metaplasia celular, la tendencia epidemiológica esperable sería hacia una mayor incidencia de la enfermedad conforme se evalúan poblaciones de mayor edad, fenómeno que no se observa.¹⁸ La teoría de la inducción surge como una extensión de la teoría de Meyer,

he intenta reforzar los aspectos que no eran explicados de manera adecuada por esta última. Postula que el proceso de metaplasia celómica es resultado de un fenómeno en el cual el endometrio en degeneración durante el periodo menstrual libera factores endógenos responsables de inducir el proceso de metaplasia.¹⁵

C. Teoría de Halban (metástasis vascular y linfática)

La teoría de Halban propone que las lesiones endometrioscicas distantes ocurren de manera secundaria a un proceso en el cual células endometriales viables se introducen en los vasos linfáticos y sanguíneos de la capa basal del endometrio y son embolizados a sitios ectópicos.^{8,16} Logra explicar aquellos casos en los que se documenta la presencia de endometriosis en sitios extra pélvicos, pero no propone un mecanismo por el cual el tejido ectópico una vez embolizado logra convertirse en tejido viable. Además la teoría de la metástasis vascular y linfática como única explicación de la génesis de las lesiones es refutada por el hecho de que la mayoría de los focos endometrioscicos parecen presentarse en sitios dependientes de la gravedad.¹¹

D. Restos mullerianos embrionarios

Como parte del desarrollo del aparato genital las células que conforman los conductos de

Müller sufren un proceso de migración, dicho proceso puede tener como consecuencia la presencia de células remanentes mullerianas en sitios ectópicos quienes mantienen su capacidad de diferenciación en respuesta al estímulo estrogénico. Esta teoría propone que bajo la influencia de los estrógenos al inicio de la pubertad o bien en respuesta a agonistas estrogénicos, las células mullerianas ectópicas avanzan hacia el desarrollo de lesiones endometrioscicas.⁷

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS

Las teorías iniciales sobre la génesis de la endometriosis se basaron en su gran mayoría en datos experimentales y observacionales que dejaban de lado los aspectos bioquímicos y fisiológicos de la patología. Estudios más recientes se han enfocado en dichos aspectos y actualmente se conoce una serie de alteraciones a nivel celular y de mediadores químicos que afectan a las pacientes con esta patología, sin embargo la relación causal entre esa serie de alteraciones aún no se ha logrado establecer con claridad. De un 76 a 95% de las mujeres en su periodo menstrual y 60-80% durante el resto del ciclo presentan macroscópicamente muestras de sangrado a nivel del líquido peritoneal, hallazgo que

evidencia flujo de detritos hacia la cavidad peritoneal proveniente de la cavidad endometrial.⁸ La presencia de dicho flujo provoca el desarrollo de una respuesta inflamatoria a nivel peritoneal, constituido por un influjo células Natural Killer (NK) (70%), Macrófagos (20%) y células T (10%) , así como una alteración en la concentración de citoquinas en el líquido peritoneal.^{2,15} Como parte de la respuesta inflamatoria fisiológica, la presencia de antígenos de tejido endometrial en la cavidad peritoneal produce un incremento en el número de macrófagos, su concentración y activación, con el objetivo de remover dichos antígenos.¹⁴ Se ha postulado que el desarrollo de la endometriosis puede resultar de dos situaciones; un volumen de antígenos que supera la capacidad de fagocitosis de los macrófagos, esto en el caso de pacientes con alteraciones anatómicas, o bien una respuesta anormal de los macrófagos que permita la implantación y el crecimiento de las células endometriales.^{9,10} Existen dos subclases de macrófagos; los macrófagos M1, potentes efectores inmunológicos que producen abundantes cantidades de citoquinas y tienen función citotóxica sobre microorganismos y células tumorales, y los macrófagos M2 que controlan la reacción inflamatoria, promueven

la angiogénesis, la regeneración y remodelación tisular, y modulan la inmunidad de las células Th-1.³ Se propone que las pacientes con endometriosis cursan con una alteración en el balance entre macrófagos M1-M2 lo que resulta en una disminución de la función citotóxica y un incremento en la producción de factores que promueven la angiogénesis y la implantación de células endometriales.¹⁴

Distintos estudios han evidenciado un aumento en las concentraciones de interleucina 1 (IL-1) producidas por los macrófagos peritoneales, la IL-1 estimula la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la formación de fibrinógeno, de modo que los niveles aumentados de la misma contribuyen a la fibrosis y formación de adherencias relacionadas con la endometriosis. De igual forma se han reportado aumentos en los niveles de interleucina 10 (IL-10) e interleucina 6 (IL-6), cuya síntesis está dada primordialmente por los macrófagos peritoneales; siendo ambas interleucinas potentes moduladores de la respuesta inflamatoria se ha propuesto que el aumento de dichas citoquinas son contribuyentes de la alteración en la regulación de la respuesta inmune, sin embargo específicamente los niveles aumentados de estas dos

interleucinas no han sido un hallazgo constante en todos los estudios realizados al respecto. Con respecto a la interleucina 13 (IL13), citoquina inhibitoria de la actividad macrofágica, se ha reportado disminuida en el líquido peritoneal, por tanto se relacionan concentraciones inferiores de IL3 con la patogénesis de la enfermedad.^{9,12} Como se señaló previamente, las células NK constituyen aproximadamente un 70% de las células inflamatorias encontradas en el líquido peritoneal de mujeres que desarrollan endometriosis, no obstante se ha evidenciado una disminución en la actividad intrínseca de dichas células. Inicialmente se propuso que dicha disfunción representa un fenómeno constitutivo de las pacientes con endometriosis, sin embargo más recientemente se ha considerado que dicha disminución sea el resultado de la influencia de múltiples citoquinas liberadas por macrófagos, tales como moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1) y el Factor transformador de crecimiento β (TGF β) que tienen efectos deletérios sobre la actividad de las células NK.¹⁴ En específico, TGF β puede inhibir profundamente la actividad de las células NK así como de linfocitos T y B, estudios han evidenciado un aumento de la actividad de dicho factor en el líquido peritoneal

de mujeres con endometriosis, con una correlación entre las concentraciones y el estadio de endometriosis, siendo las concentraciones en aquellas mujeres en estadio III o IV de la enfermedad las más elevadas.⁹ Como parte de las deficiencias inmunológicas se ha documentado una alteración en la síntesis de interferón gamma (INF- γ) por parte de los linfocitos T y macrófagos. Dicha alteración contribuye a la disminución de la actividad y el número de las células NK tanto a nivel de sangre periférica, como líquido peritoneal y tejido endometrial ectópico. Además INF- γ juega un papel importante en la activación de la inmunidad adaptativa mediada por células T, la activación de células T y contribuye de manera importante en el vínculo entre la inmunidad innata y adquirida, por tanto la disminución de la síntesis de dicha citoquina parece jugar un papel importante en el establecimiento y persistencia de la enfermedad.¹⁷ Tal y como se ha mencionado, se han documentado múltiples alteraciones en el sistema inmune de las mujeres con endometriosis, las cuales constituyen uno de los fenómenos pivote más importantes en el desarrollo de la patología. Si bien es cierto la relación de causalidad no resulta simple, es claro que las alteraciones descritas en la función macrofágica así como el

desequilibrio en los niveles de citoquinas peritoneales y todos los eventos subsecuentes a estos que provocan alteraciones en el funcionamiento de linfocitos T y NK, constituyen los principales agentes en la formación del ambiente propicio para el establecimiento de implantes endometrioscicos.

ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

La endometriosis se ha denominado una patología estrógeno dependiente, esto debido a que una vez establecidos los implantes endometrioscicos, la persistencia y multiplicación de los mismos requiere de la acción de los estrógenos. Dicha relación se respalda en datos observacionales que evidencian que en la postmenopausia, de manera consistente con la pérdida del soporte hormonal gonadal, la mayoría de mujeres presentan implantes atróficos.⁸ La dependencia estrogénica de la endometriosis es favorecida por la sobreproducción de estrógenos característica de los implantes endometrioscicos, proceso que resulta de una serie de alteraciones moleculares consecuencia del proceso inflamatorio peritoneal.⁶ Específicamente, la prostaglandina E2 (PGE2) liberada en altas concentraciones por los macrófagos peritoneales,

al unirse al receptor EP2 en las células endometrioscicas desencadena un proceso de señalización celular que tiene como evento final la activación del receptor nuclear SF1, y la consecuente transcripción de los genes que codifican para CYP19A1 y la proteína reguladora de la esteroidogenesis (STAR).^{6,9} La sobreexpresión de dichos genes resulta en un aumento del transporte de colesterol hacia la membrana interna de la mitocondria por acción de STAR, y un incremento en la expresión de la aromatasa mediado por la activación del gen CYP19A¹, ambos procesos tienen como efecto el aumento en la síntesis de estrógenos y por tanto la estimulación del crecimiento y persistencia de los implantes endometrioscicos.^{4,13} La resistencia a la acción de la progesterona constituye otro mecanismo que favorece el estímulo estrogénico en los implantes de endometriosis. Habitualmente la progesterona ejerce un efecto antiestrogénico a nivel de las células endometriales, esto mediante la inducción de la 17-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (17β-HSD 2) que cataliza la conversión de estradiol a estrona. Sin embargo se ha documentado que el tejido endometrial ectópico expresa bajos niveles de ambas isoformas del receptor de progesterona, así como niveles indetectables

de 17β-HSD 2, lo que resulta en disminución del efecto antiestrogénico mediado por progesterona y la consecuente potenciación de la proliferación endometrioscica estrógeno dependiente.¹

ADHESION E INVASION

Inicialmente se planteó que la adhesión del tejido ectópico endometrial ocurría de forma exclusiva a nivel de zonas del mesotelio peritoneal en las cuales existía de previo algún daño que exponía la membrana basal o la matriz extracelular, o bien en sitios de adhesión creados en el mesotelio intacto a partir de la sobreexpresión de metaloproteínasas en las células endometrioscicas.¹⁵ Sin embargo, investigaciones más recientes han descrito la capacidad del tejido endometriósico de unirse a la superficie peritoneal integra a través de receptores y proteínas de adhesión intercelular, como un mecanismo independiente a la expresión de metaloproteínasas. Particularmente se ha enfatizado en el mecanismo mediado por la interacción entre el receptor CD44 presente en las células endometrioscicas, y el ácido hialurónico expresado a nivel de la membrana celular y matriz extracelular del epitelio peritoneal.^{19,11} Las Integrinas

y E-cadherinas, proteínas expresadas en las células mesoteliales y endometriales de mujeres con endometriosis, también se proponen como participantes del proceso de adhesión en el peritoneo integro.¹¹ Una vez que el tejido ectópico se adhiere a la superficie peritoneal se inicia el proceso de invasión, este proceso es dependiente de metaloproteininas y resulta favorecido por la sobreexpresión de dichas moléculas en el tejido endometriosico.¹² La sobreexpresión de metaloproteininas es inducida en las mujeres con endometriosis mediante la regulación de tres puntos principales, a saber; expresión genética, actividad de pro enzimas y acción de inhibidores. La expresión genética es inducida producto de las concentraciones elevadas en líquido peritoneal de Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL1, IL6, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento derivado de plaquetas, quienes actúan como factores de transcripción en la síntesis de metaloproteininas.^{9,15} A su vez los niveles elevados de TNF- α , inhiben la acción de los inhibidores tisulares de metaloproteininas de modo que potencian la acción de las mismas.¹¹ Finalmente, la plasmina constituye el activador fisiológico más potente de

las pro enzimas latentes y su acción es regulada por medio de la progesterona, esta última aumenta los niveles de inhibidor del activador del plasminógeno y de esta forma reduce la activación de pro enzimas de metaloproteininas mediada por plasmina; sin embargo dada la resistencia a la acción de la progesterona característica del tejido ectópico la actividad de las pro enzimas latentes se encuentra aumentada.¹⁵

CONCLUSION

Desde la caracterización inicial de la enfermedad han surgido múltiples teorías sobre la fisiopatología de la endometriosis, sin embargo las primeras propuestas describían los procesos de establecimiento de implantes endometriosicos dejando de lado muchos aspectos a nivel celular, y bioquímico. Actualmente las nuevas investigaciones han establecido como las alteraciones de las células del sistema inmune en mujeres con endometriosis constituye un fenómeno pivote de esta patología, tanto para la adhesión e invasión así como para la supervivencia en el ambiente peritoneal, siendo particularmente importante el papel en el desbalance en la función macrofágica. Por otro lado, resulta fundamental la serie de alteraciones que culminan en

una sobreproducción estrogénica a nivel endometriosico, responsables de la multiplicación y el crecimiento de las lesiones una vez establecidas.

RESUMEN

La endometriosis es una enfermedad inflamatoria crónica benigna caracterizada por la presencia de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina, típicamente a nivel pélvico. Desde las descripciones iniciales de la enfermedad se propusieron múltiples teorías que intentaban explicar su génesis, sin embargo ninguna logró exponer por completo la fisiopatología de la enfermedad. Es por esto que estudios más recientes sobre la endometriosis se han enfocado en las alteraciones a nivel celular que forman parte de la fisiopatología de la endometriosis, con énfasis en las alteraciones a nivel inmunológico y endocrinológico. Específicamente, se ha planteado que un desequilibrio en la función de los macrófagos tipo M1 y M2, así como una serie de eventos subsecuentes a esta alteración constituyen el agente facilitador más importante para el establecimiento de implantes endometriosicos.

BIBLIOGRAFIA

1. Acien P, Velasco I. Endometriosis:

- A disease that remains enigmatic. ISRN Obstet Gynecol. 2013; 2013: Article ID 242149, 12 pages.
2. Augoulea A, Alexandrou A, Creatsa M, Vrachnis N, Lambrinoudaki I. Pathogenesis of endometriosis: the role of genetics, inflammation and oxidative stress. Arch Gynecol Obstet. 2012; 286: 99-103.
 3. Ayala R, Mota M. Endometriosis: fisiopatología y líneas de investigación (segunda parte). Ginecol Obstet Mex. 2008; 76: 549-557.
 4. Boron W, Boulpaep E. Medical Physiology: A cellular and molecular approach. 2th Ed. Philadelphia: Elsevier; 2008.
 5. Brosens I, Brosens J. Endometriosis, Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2000; 90: 159-164.
 6. Bulun S. Mechanisms of disease, endometriosis. N Engl J Med. 2009; 360: 268-279.
 7. Burney R, Giudice L. Pathogenesis and pathophysiology of endometriosis. Fertil Steril. 2012; 98: 511-519.
 8. Gazvani R, Templeton A. New considerations for the pathogenesis of endometriosis. Int J Gynaecol Obstet. 2002; 76: 117-126.
 9. Gazvani R, Templeton A. Peritoneal environment, cytokines and angiogenesis in the pathophysiology of endometriosis. Reproduction. 2002; 123: 217-226.
 10. Giudice L. Endometriosis. The Lancet 2004; 364: 1789-1799.
 11. Jensen J, Coddington C. Envolving Spectrum: The Pathogenesis of Endometriosis. Mayo Clinic OB/GYN clinical reviews. 2012; 53: 370-388.
 12. Krikun G. Endometriosis, Angiogenesis and Tissue Factor. Scientifica. 2012; 2012: Article ID 306830, 10 pages.
 13. Maia H, Haddad C, Casoy J. Correlation between aromatase expression in the eutopic endometrium of symptomatic patients and the presence of endometriosis. Int J Womens Health. 2012; 2012: 61-65.
 14. Matarese G, De Placido G, Nikas Y, Alviggi C. Pathogenesis of endometriosis: natural immunity dysfunction or autoimmune disease. Trends Mol Med. 2003; 9: 223-228.
 15. Nap A, Groothuis P, Demir A, Evers J, Dunselman G. Pathogenesis of endometriosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004; 18: 233-244.
 16. Saad A. Endometriosis. Obstetric, Gynaecology and Reproductive Medicine. 2008; 18: 126-133.
 17. Szyll K, Tchorzewski H, Banasik M, Glowacka E, Lewkowicz P, Kamer-Bartosinska A. The involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of endometriotic tissues overgrowth in women with endometriosis. Mediators Inflamm. 2003; 12: 131-138.
 18. Vinatier D, Orazi G, Cosson M, Dufour P. Theories of endometriosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001; 96: 21-34.
 19. Vigano P, Parazzini F, Somigliana E, Vercellini P. Endometriosis: epidemiology and aetiological factors. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2004; 18: 177-200.
 20. Ziegler D, Borghese B, Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. The Lancet. 2010; 376: 730-738.