

Inmunología de la endometriosis

Julie Salomón Kuri,* Salvador Rafael Solano Sánchez,** Elsa Patricia Maldonado Miranda***

RESUMEN

Introducción: Una de las enfermedades ginecológicas más frecuentemente encontradas en mujeres con dolor pélvico crónico e infertilidad es la endometriosis. Su fisiopatología está asociada con endometrio ectópico, daño inflamatorio y disfunción inmunológica. Esta última representa una teoría compleja y fascinante. **Objetivo:** Realizar un artículo de revisión sobre el papel que desempeña el aspecto inmunológico en la fisiopatología de la endometriosis. **Material y métodos:** Se efectuó una búsqueda de información en una base de datos electrónica (PubMed) como fuente de información primaria y secundaria. Se recopilaron los artículos y resúmenes médicos sobre la endometriosis e inmunología. **Conclusión:** Existen aspectos inmunológicos claros que participan en la fisiopatología de la endometriosis. Además, esta enfermedad se encuentra asociada con una participación inflamatoria potencial para su desarrollo.

Palabras clave: Endometriosis, inmunología.

Nivel de evidencia: IV.

Immunology of endometriosis

ABSTRACT

Introduction: One of the most frequently encountered gynecological diseases in women with chronic pelvic pain and infertility is endometriosis. Its pathophysiology is associated with ectopic endometrium, inflammatory damage and immune dysfunction. The latter represents a complex and fascinating theory. **Objective:** To perform an article review about the role of the immune aspects in the pathophysiology of endometriosis, after a review of the world literature. **Material and methods:** It was undertaken a search of information in an electronic database (PubMed) as a source of primary and secondary information. It was collected articles and medical abstracts about endometriosis and immunology. **Conclusion:** There are clear immunological aspects involved in the pathophysiology of endometriosis. Moreover, this disease is associated with potential inflammatory role for the development of the disease.

Key words: Endometriosis, immunology.

Level of evidence: IV.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es uno de los trastornos ginecológicos más estudiados por la ciencia moderna, pero aún la etiología y la fisiopatología parecen ser poco precisas. Aunque existen diversas teorías que intentan explicar el origen de esta enfermedad, no existe ningun-

na que pudiera explicarla adecuadamente. La teoría más popular es que la endometriosis se produce por menstruación retrógrada, posterior a la implantación de células endometriales liberadas durante la menstruación. Estas células se unen al peritoneo pélvico y crecen bajo la influencia hormonal.¹ Sin embargo, la implantación y el crecimiento de estas células endometriales ectópicas no es nada sencillo, y ha dado pauta para el desarrollo de una de las teorías más complejas y fascinantes denominada como «la teoría inmunológica».

Para hablar de la teoría inmunológica, tenemos primero que tomar en cuenta los importantes hallazgos de la ciencia con respecto a la teoría de la menstruación retrógrada, es decir, que la menstruación retrógrada² y el derramamiento peritoneal de células viables del epitelio endometrial ocurre hasta en el 90% de las mujeres que completan un periodo menstrual normal, pareciendo de esta manera que se trata de una situación normal durante la vida repro-

* Ginecología y Obstetricia. Centro Médico ABC.

** Ginecología y Obstetricia, Urología Ginecológica. Maestro en Ciencias. Médico del Staff del Centro Médico ABC.

*** Medicina Interna. Maestra en Ciencias. Médico del Staff del Centro Médico ABC. Jefe de Medicina Preventiva del Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 15/10/2012. Aceptado: 08/03/13.

Correspondencia: Dr. Salvador Rafael Solano Sánchez.

E-mail: rafaelcsolano@gmail.com; rafaelcsolano@live.com; http://rafaelcsolano.net

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
http://www.medigraphic.com/analesmedicos

ductiva de la mujer. A pesar de que la menstruación retrógrada ocurre en un porcentaje tan elevado, sólo 1-7% de las mujeres sufren de endometriosis.³

Con lo anterior, surge la primera pregunta: ¿si solamente un porcentaje pequeño de mujeres que presentan menstruación retrógrada desarrollan la enfermedad, por qué el ambiente pélvico en estas mujeres permite la implantación y la proliferación de células endometriales, así como el desarrollo de endometriosis?

Sabemos que la cantidad de células endometriales depositadas en la cavidad peritoneal durante la menstruación podría ser más alta entre las mujeres que desarrollan endometriosis;⁴ que además es más probable que la desarrollen mujeres con ciclos cortos y duración prolongada del periodo menstrual;⁵ y que la obstrucción de salida del flujo menstrual da por resultado la menstruación retrógrada excesiva, y que por tanto se asocien con endometriosis.⁶ Sin embargo, lo anterior no explica el hecho de por qué estas células endometriales sobreviven en mujeres con endometriosis y no lo hacen en mujeres sanas.

Se ha desarrollado para ello una teoría inmunológica/inflamatoria que pudiera explicar estas interrogantes. Esta teoría nació cuando se halló que las células T ante los antígenos endometriales presentaban un defecto en la respuesta inmune,⁷ una menor proliferación⁸ y una reducción en su citotoxicidad.⁹

De esta manera, surge la segunda pregunta: ¿la endometriosis es causada por alteraciones inmunológicas? Para ello, se realizó una revisión de la literatura con el objetivo primario de comprender los hallazgos recientes en la investigación científica respecto con el tema de la endometriosis e inmunología, así como el recopilar los aspectos fisiopatológicos de la misma. De esta manera, la finalidad del estudio fue exploratorio y explicativo, intentando identificar una probable causa del porqué se desarrolla esta patología.

METODOLOGÍA

Se efectuó una búsqueda de información en la base electrónica PubMed como fuente de información primaria y secundaria. Se recopilaron artículos originales y resúmenes médicos, que fueran como fuente primaria de información artículos de revisión sobre la endometriosis e inmunología.

Se seleccionaron los artículos de revisión publicados en los últimos diez años. La estrategia específica de búsqueda fue la siguiente: Se introdujo el término endometriosis en el buscador para una búsqueda inicial, obteniendo de esta forma 10,423 artículos.

Posteriormente, se realizó la búsqueda del término endometriosis en artículos de revisión, encontrando un total de 1,411 artículos. Al completar dicha búsqueda con las palabras endometriosis e inmunología en los artículos de revisión y las palabras ubicadas en el título se obtuvieron finalmente 9 artículos, de los cuales se seleccionaron los publicados en los últimos 10 años, siendo finalmente 7 artículos como fuente primaria. Para la modalidad de interpretación y síntesis de los datos se tomó la participación de tres investigadores independientes. Los datos se extrajeron directamente, y fueron adaptados y actualizados. Para la redacción final se alcanzaron acuerdos entre los participantes mediante un consenso simple entre los miembros del grupo, exposición de la evidencia o discusión y análisis con consenso final.

RESULTADOS

A continuación, se exponen los aspectos predominantes del papel que la inmunología tiene para el desarrollo de la endometriosis.¹⁰⁻¹⁴

Papel del sistema inmune en la adherencia endometrial-peritoneal

Para el desarrollo de lesiones endometrióticas es necesario que las células endometriales ectópicas se adhieran a la cavidad pélvica. Según estudios *in vitro*, estas células poseen una calidad celular particular, que difiere de las células endometriales de aquellas mujeres que no desarrollan la enfermedad. Estas células tienen una capacidad invasiva del colágeno, probablemente porque tienen una proporción elevada de células epiteliales E-caderina negativa. El proceso de adherencia se ve favorecido por las citocinas (TNF- α , IL-8 e IL-6) producidas por las mismas células endometriales. Parece incluso que existe sinergismo entre estas moléculas, ya que el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) puede inducir la expresión del gen IL-8. De esta forma, la IL-8 estimula la adherencia de la fibronectina y el TNF- α , promoviendo la proliferación del estroma endometrial y la adherencia de la célula a los componentes extracelulares. Además, para la adherencia de las células endometriales a la superficie peritoneal y subperitoneal se encuentran implicadas la expresión de moléculas extracelulares y los correceptores de la membrana. Los defectos microscópicos pueden permitir que las células entren en contacto con la matriz submesotelial, donde proliferan, crecen y llegan a invadir el espacio subperitoneal.

Por otra parte, la calidad de las células endometriales se puede afectar por la producción local de estrógeno en el endometrio ectópico. Se ha encontrado que la expresión del RNA mensajero, que participa en la traducción de aromatasa en las lesiones endometrióticas, sugiere un entorno estrogénico local importante en el desarrollo de la endometriosis. Es posible que la expresión persistente de la aromatasa y de 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa en lesiones endometrióticas pueden también conducir a una respuesta de autoanticuerpos. De hecho, los autoanticuerpos se incrementan en pacientes con endometriosis y pueden accionar la síntesis de citocinas, tales como IL-1, TNF- β e IL-6, que inducen la expresión de aromatasa y de 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa en las lesiones endometrióticas.

Actividad inflamatoria en el desarrollo de endometriosis

El líquido peritoneal en mujeres con endometriosis se caracteriza por un nivel elevado de macrófagos activados. Estas células secretan IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α en el líquido peritoneal, encontrándose elevadas en mujeres con endometriosis comparado con mujeres sanas y pudiendo contribuir como mencionamos a un microambiente peritoneal, que favorece la implantación de las células endometriales y del establecimiento de la endometriosis.

Otro componente de la inmunidad humoral parece ser la presencia de la molécula C3 de la cascada del complemento, el cual también podría desempeñar un papel en la proliferación de células inmunes. Las moléculas C3 y C4 se encuentran elevadas en esta patología.

Respuesta inmune de tipo humoral

Dentro de la respuesta de tipo humoral, en pacientes con endometriosis se ha encontrado la presencia de IgG y de depósitos del complemento en el endometrio ectópico. También se ha descrito la presencia de autoanticuerpos en pacientes con endometriosis que tienen la capacidad de reconocer los antígenos endometriales, siendo éstos los responsables de la respuesta inmunológica.

Respuesta autoinmune

Los estudios de la respuesta inmune humoral han identificado dos tipos de repuestas autoinmunes anormales en pacientes con endometriosis: una

respuesta de anticuerpos hacia los antígenos endometriales y una respuesta policlonal, como la que se encuentra en trastornos autoinmunes. Además se ha confirmado la presencia de anticuerpos anti-endometrio en el suero y en el líquido peritoneal, así como en los implantes endometrióticos. Los anticuerpos autoinmunes no sólo se encuentran en contra del componente glandular del endometrio, sino también contra los antígenos de vasos endometriales, pudiendo entonces ser un trastorno autoinmune generalizado. Otros estudios han investigado la relación entre autoanticuerpos atípicos (anticoagulante lúpico, anticardiolipina, antinucleótido, antifosfolípidos) y endometriosis. La mayoría de los pacientes con endometriosis presentan alguna anormalidad autoinmune. El 70% de las mujeres con endometriosis presentan anticuerpos dirigidos contra la anhidrasa carbónica. Este tipo de anticuerpos se encuentra presente en los daños inmunológicos severos.

Además, ya que los eosinófilos se encuentran implicados en la respuesta autoinflamatoria, incluyendo a los autoanticuerpos, se ha estudiado a las concentraciones de estas células en el líquido peritoneal en mujeres con endometriosis, determinando una concentración mayor de estas células. De esta manera, los eosinófilos activados pueden tener un rol importante en esta enfermedad.

CITOCINAS Y FACTORES DEL CRECIMIENTO

Rantes

RANTES (*Regulated on Activation, Normal T-Cell Expressed and Secreted*) es una citocina que funciona como quimiotáctico para los monocitos y las células T. Esta citocina es secretada por las células hematopoyéticas, pero también por células epiteliales y las mesenquimatosas. Puede ser un mediador importante en la inflamación aguda y crónica. En el endometrio normal, la proteína RANTES predomina en el estroma. En estudios *in vitro*, el RNA mensajero que codifica para RANTES secreta la proteína inducida por TNF- α y IFN- γ . En lesiones endometrióticas, el patrón de la distribución de la proteína de RANTES fue similar al encontrado en un endometrio normal; sin embargo, se encontró en pacientes con endometriosis, mayores concentraciones de RANTES. La secreción de RANTES por los implantes ectópicos proporciona un mecanismo para el reclutamiento peritoneal de leucocitos, fomentando la quimiotaxis.

Interleucina-1

La interleucina-1 es producto de los monocitos y macrófagos activados. Ésta favorece la activación de linfocitos T y la diferenciación de los linfocitos B. Existen dos receptores para esta interleucina (IL-1 α e IL-1 β). También existe un inhibidor endógeno que bloquea el atascamiento de ambos receptores, el antagonista del receptor IL-1 (IL-1ra). Las concentraciones de IL-1 se han encontrado elevadas en el líquido peritoneal en pacientes con endometriosis. Pero la implantación endometriósica puede ser bloqueada por la administración exógena de IL-1ra. Por otra parte, se ha demostrado mayor nivel de expresión de RNA mensajero en pacientes con endometriosis que codifica para IL-1 β y mayor expresión del RNA mensajero que codifica para IL-1ra en macrófagos peritoneales. Un papel de la IL-1 β es el de promover la angiogénesis de lesiones endometriósicas mediante la inducción de factores angiogénicos (factor de crecimiento vascular endotelial e interleucina-6) en células estromales endometriósicas.

Además, se ha sugerido otra característica de IL-1 β en la fisiopatología de la endometriosis, la cual consiste en niveles crecientes de sICAM-1 de las células endometriales. Esta proteína puede interferir con la vigilancia inmunológica peritoneal y permitir así que el tejido endometrial ectópico escape a la destrucción en la cavidad peritoneal.

Interleucina-6

La IL-6, al igual que la IL-1, modula la secreción de otros citocinas, promoviendo la activación de las células T y la diferenciación de las células B. Además, inhibe el crecimiento de diferentes variedades de células, como las células del estroma endometrial. Esta interleucina es producida por monocitos, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, células vasculares del músculo liso, células epiteliales y estroma endometrial. Las células estromales y epiteliales del endometrio tienen la capacidad de producir IL-6 en respuesta algún estímulo hormonal, así como a otros activadores inmunológicos (IL-1 α o IL-1 β , factor de la necrosis tumoral, factor derivado de plaquetas e interferón- γ). Los estrógenos provocan la proliferación endometrial y limitan la síntesis de los inhibidores de las células epiteliales tales como IL-6. Los implantes endometriósicos pueden ser resistentes a la inhibición del crecimiento por IL-6 porque presentan en su superficie celular una menor expresión de receptores para esta interleucina (IL-6R).

Factor de necrosis tumoral

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es producido principalmente por los neutrófilos, linfocitos activados, macrófagos y células asesinas naturales; en tanto el factor de necrosis tumoral beta (TNF- β) es producido por los linfocitos. Su función principal es su capacidad (junto con IL-1) de iniciar la cascada de los citocinas y de otros factores asociados con respuestas inflamatorias. En el endometrio humano, el TNF- α ha estado implicado en la fisiología normal de la proliferación endometrial. Se sabe que la cantidad de TNF- α en pacientes con endometriosis se encuentra elevada, y éste a su vez aumenta la cantidad de prostaglandinas producidas en las células epiteliales endometriales y promueve la adherencia de células estromales a las células mesoteliales.

Factor de crecimiento vascular endotelial

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) es uno de los factores angiogénicos más potentes y más específicos. Se conoce también como factor de permeabilidad vascular y vasculotropina. El RNA mensajero que codifica para VEGF fue detectado en endometrio normal y su expresión más elevada se encuentra durante la fase secretora del ciclo menstrual. La angiogénesis inducida por VEGF permite la reparación del endometrio después de la menstruación y también parece aumentar la permeabilidad microvascular, favoreciendo con ello la proliferación endotelial. Los implantes endometriósicos también secretan VEGF, particularmente los implantes rojos hemorrágicos; además proporcionan un mecanismo que favorece la neovascularización que se observa alrededor de estas lesiones. Los macrófagos peritoneales activados también tienen la capacidad de secretar VEGF, contribuyendo así con el desarrollo de endometriosis al promover la neovascularización de las células endometriales unidas al peritoneo.

FUNCIÓN INMUNE ALTERADA

Actividad defectuosa de las células asesinas naturales y macrófagos

Para el desarrollo de endometriosis existe también función inmune deteriorada; esta función defectuosa propiamente de las células asesinas-naturales (NK por sus siglas en inglés) puede contribuir a la supervivencia y a la implantación ectópica de células endometriales. Se ha demostrado una citotoxicidad disminuida de estas células en mujeres con endometriosis.

Un subconjunto de células NK es caracterizado por la capacidad de destruir a las células blanco y de secretar citocinas, tales como IL-4 e IL-10, que son importantes en la regulación de la autoinmunidad. Otro subconjunto, el CD16/CD56 NK, tiene la capacidad de eliminar a las células dendríticas autólogas (DCs) que presentan los antígenos en las células de T. La incapacidad de las células de NK en la eliminación de DCs autólogas que presentan los antígenos endometriales, puede permitir que dicha presentación se haga en las células T y producir autoanticuerpos. De esta forma, la falla en las células de NK puede permitir el desarrollo de endometriosis.

Por otra parte, también se ha estudiado la respuesta de los macrófagos en la endometriosis. Se ha estudiado su capacidad para presentar antígenos mediante la expresión de antígenos leucocitarios humanos (HLA-ABC, HLA-DR), así como de sus moléculas estimulantes en líquido peritoneal. En mujeres con endometriosis, se ha encontrado que la expresión de los antígenos leucocitarios, así como de sus moléculas estimulantes, se encuentra disminuida. Esto nos representa una respuesta inmune limitada (presentación de antígenos), lo cual puede inducir tolerancia inmunológica permitiendo la implantación del tejido endometrial.

Citotoxicidad disminuida de los linfocitos t

Las células de T CD4 se dividen en las células de T helper del -1 (Th1) que secretan la IL-2, IL-12 e interferón- γ y células de T helper (Th2) que secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 y IL-13. La inmunidad transmitida por dichas células incluye a la citotoxicidad (mediada por células T activadas) o la actividad suprimida. Estas actividades son reguladas por las citocinas producidas por las células Th1 y Th2, respectivamente. Bajo condiciones normales hay un mecanismo de control firmemente regulador entre las células Th1 y Th2. En mujeres con endometriosis, las células Th2 de la cavidad peritoneal, suprimen exageradamente la inmunidad transmitida por las células. Consecuentemente, la citotoxicidad disminuida de las células T puede permitir la implantación de células endometriales en el peritoneo. Por otra parte, esta respuesta descompensada a favor de los linfocitos Th2 puede favorecer la aparición de autoanticuerpos.

Vigilancia inmunológica

Otra manera en que las células endometriales ectópicas pueden generar alguna patología endometriósica,

es que tienen la capacidad de evitar la vigilancia inmunológica. Los linfocitos generalmente se pueden adherir a las células endometriales a través de su antígeno LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*) y de moléculas de adherencia molecular-1 (ICAM-1). Las formas solubles de ICAM-1 (s-ICAM-1) secretadas por las mismas lesiones endometriósicas pueden también unirse a LFA-1, impidiendo el reconocimiento de células endometriales por estos linfocitos y con ello evitar la citotoxicidad que los linfocitos transmitirían a través de las NK. Además, las células endometriósicas también secretan IL-6 e interferón- γ , las cuales conjuntamente pueden incrementar la producción de sICAM-1 por los macrófagos de pacientes con endometriosis y, consecuentemente, la secreción creciente de sICAM-1.

Otro camino importante para la sobrevivencia de las células endometriósicas es producir apoptosis o muerte programada de las células T. El sistema FasL (Fas-Fas Ligand) podría también estar alterado en mujeres con endometriosis. Normalmente, las células que expresan FasL inducen apoptosis cuando se unen a las células inmunes efectoras del Fas. Se ha demostrado que las células estromales endometriales inducen en los macrófagos la expresión de FasL. Los macrófagos peritoneales pueden estimular una apoptosis de las células inmunes, siendo así otra vía de escape de la vigilancia inmune.

Por otra parte, las células endometriósicas se caracterizan por tener una apoptosis deficiente, lo cual en conjunto podría favorecer la producción de autoanticuerpos.

También existe un mecanismo más que evade la vigilancia inmunológica: el sistema antígeno leucocitario humano-G (HLA-G), el cual forma parte de los antígenos mayores de histocompatibilidad. Evaluando las células endometriales ectópicas, se ha concluido que el transcrito y la proteína de expresión para HLA-G son expresados por estas células, pero no lo expresan células endometriales eutópicas bajo condiciones normales. Esto sugiere que la expresión de HLA-G promueve la sobrevivencia.

OTROS

Interleucina-8

La IL-8 tiene la capacidad de inducir la quimiotaxis de neutrófilos y ser un potente factor angiogénico. IL-8 no sólo se encuentra elevada en el líquido peritoneal de pacientes con endometriosis, sino que las concentraciones se encuentran correlacionadas

con la severidad de la enfermedad. Puede tener una participación en el mantenimiento del tejido endometrial ectópico, debido a estimulación de leucocitos para secretar factores de crecimiento y citocinas, pero también como estimulación directa para la proliferación de células endometriales. Además, el RNA mensajero que codifica para IL-8 en las células endoteliales endometriales puede ser estimulado por estradiol y progesterona, los cuales también podrían tener una participación directa en el desarrollo de la endometriosis.

Interleucina-12

Esta interleucina juega un papel importante en la regulación de la actividad de las células NK. Esta interleucina se encuentra compuesta por dos cadenas (p35 y p40). Sus funciones son inducir la secreción de citocinas, incrementar la actividad citotóxica de las células NK e inducir la proliferación de los linfocitos T y de las células NK. Está demostrado que esta interleucina, específicamente su cadena p40, se encuentra presente en el líquido peritoneal en pacientes con endometriosis. Como se mencionó, la IL-12 mejora la actividad de las células NK, sin embargo, la p40 libre es un potente inhibidor de su acción, ya que disminuye la expresión del receptor en la superficie celular. Consecuentemente, la actividad contra las células endometriales es menor.

OTRAS INTERLEUCINAS

También se han implicado los niveles elevados de IL-16, así como los niveles disminuidos de IL-18 como participantes de la patogénesis de la endometriosis.

Factores de crecimiento

- **Factor de crecimiento epidérmico:** El factor de crecimiento epidérmico (EGF) se encuentra en la mayoría de los líquidos corporales, pero su concentración en los tejidos sigue siendo baja. El EGF activa la proliferación y la diferenciación de las células mesenquimatosas y epiteliales. Es también un potente mitógeno para los fibroblastos y células endoteliales. Posee propiedades angiogénicas. El tejido endometriótico tiene receptores para este factor de crecimiento. Es por eso por lo que existe la posibilidad de que desempeñe un papel importante en la fisiopatología de la endometriosis. El factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor* [EGF]) activa la proliferación y di-

ferenciación de células epiteliales y mesenquimatosas; es un potente mitógeno para fibroblastos y tiene propiedades angiogénicas. Se ha encontrado que los tejidos endometrióticos contienen receptores para este factor de crecimiento, pudiendo entonces participar en la patogenia.

- **Factor de crecimiento de hepatocitos:** Se sabe que las diferentes moléculas secretadas por macrófagos en pacientes con endometriosis mejoran el crecimiento de las células ectópicas. Se ha investigado al factor de crecimiento de hepatocitos (*hepatocyte growth factor* [HGF]) como una de tantas moléculas secretadas por estos macrófagos, encontrando un incremento en su producción de hasta 4 veces por lo macrófagos de pacientes con endometriosis, así como un incremento de hasta 5 veces la transcripción de RNA mensajero. Puede de esta manera que el factor de crecimiento de hepatocitos se encuentre involucrado en el crecimiento de células endometrióticas.

CONCLUSIÓN

Existen aspectos inmunológicos claros que participan en la fisiopatología de la endometriosis. Además, esta enfermedad se encuentra asociada con una participación inflamatoria potencial para el desarrollo de la misma. Con lo anterior, concluimos que el ambiente pélvico en estas mujeres permite la implantación y la proliferación de células endometriales, así como el desarrollo de endometriosis, así como que la endometriosis probablemente es causada por alteraciones inmunológicas, preguntas realizadas al inicio de esta revisión. La presente revisión nos abre una línea nueva de investigación, tanto a nivel causal como para el manejo terapéutico de la endometriosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927; 14: 422-9.
2. Blumenkrantz MJ, Gallaagher N, Bashore RA, Tenckhoff H. Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. *Obstet Gynecol.* 1981; 142: 890-895.
3. Barbieri RL. Etiology and epidemiology of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162: 565-567.
4. D'Hooghe TM, Debrock S. Endometriosis, retrograde menstruation and peritoneal inflammation in women and baboons. *Human Reproduction Update.* 2002; 8: 84-88.
5. Cramer DW, Missmer SA. The epidemiology of endometriosis. *Ann N Acad Sci.* 2002; 955: 11-22.
6. Pinsonneault O, Goldstein DP. Obstructing malformations of the uterus and vagina. *Fertil Steril.* 1985; 44: 241-247.

7. Dmowski WP, Steele RW, Baker CF. Deficient cellular immunity in endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1981; 141: 377-383.
8. Steele RW, Dmowski WP, Marmer DJ. Immunologic aspects of human endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 1984; 6: 3-36.
9. Vigano P, Colombo A, Vercellini P et al. Deficient antiendometrium lymphocyte-mediated cytotoxicity in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1991; 56: 894-899.
10. Barrier BF. Immunology of endometriosis. *Clin Obstet Gynecol.* 2010; 53 (2): 397-402.
11. Ulukus M, Arici A. Immunology of endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2005; 57 (3): 237-48.
12. Hernández-Guerrero CA, Tlapanco-Barba R, Ramos-Pérez C, Velázquez-Ramírez N, Castro-Eguiluz D, Cébulo-Vázquez A. Endometriosis and discouragement of immunology cytotoxic characteristics. *Ginecol Obstet Mex.* 2003; 71: 559-74.
13. Dmowski WP, Braun DP. Immunology of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 18 (2): 245-63.
14. Berkkanoglu M, Arici A. Immunology and endometriosis. *Am J Reprod Immunol.* 2003; 50 (1): 48-59.