

11217

122
2EJ



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA No. 3
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

LESIONES ATIPICAS EN ENDOMETRIOSIS

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN:
LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A:

DR. ROBERTO MARIO GAVAZA BACCA



IMSS MEXICO, D. F.



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN
1994

CENTRO MEDICO LA RAZA
Resp. de Gineco-Obstetricia
Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi profesor, amigo, y padre SR DR ROBERTO M. NAVA Y SANCHEZ por su valiosa colaboración para mi formación como especialista, médico, y persona.

A mi madre Sra DRA MARIA LUISA BACCA DE NAVA por sus enseñanzas, paciencia y aliento en los momentos difíciles de mi vida por su gran apoyo, muchas gracias.

A mi NOVIA SRITA CLAUDIA CONTRERAS GODINEZ, por su gran cariño apoyo y sacrificio durante esta etapa tan significativa de mi vida .

A mis hermanas ANA LUISA, SILVIA MONICA, CLAUDIA ERICKA, CYNTHIA ELIZABETH , por su tolerancia, apoyo y cariño durante esta etapa de mi formación

Y con especial dedicación a mi hermano CARLOS DANIEL NAVA BACCA que en paz descanse.

A mis profesores, compañeros y amigos.

A mis pacientes, por ser un libro abierto, para la aplicación y práctica de mis conocimientos.

A MIS ASESORES DE TESIS:

DR. SERGIO TELLEZ VELASCO.

DR. JUAN CARLOS HINOJOSA CRUZ.

DR. MARTIN MEZA VARGAS.

GRACIAS

**SE NECESITA TANTO VALOR PARA INTENTAR Y FALLAR
COMO PARA INTENTAR Y TRIUNFAR.**

ANNEMORROW.

INDICE

Introducción.	1
Definición.	1
Historia	2
Factores Predisponentes.	2
Etiología.	3
Material y Métodos	7
Hallazgos quirúrgicos.	9
Reporte Histopatológico.	10
Pleomorfismo de lesiones endometriósicas en el peritoneo.	10
Tipo de lesiones atípicas endometriósicas	11
Estudio Histopatológico.	12
Relación entre lesiones atípicas y típicas de la endometriosis.	12
Correlación clínica	13
Resultados	14
Conclusiones	14
Bibliografía.	15

ENDOMETRIOSIS

INTRODUCCION:

La endometriosis, es una enfermedad de difícil diagnóstico y de aspectos fisiopatológicos múltiples aún después de muchos años de estudio y a los avances tecnológicos que han facilitado su diagnóstico, y nos referimos principalmente a la endoscopia con lo cual se ha logrado, establecer un diagnóstico, realizar una clasificación por un pronóstico e inclusive uno de los tratamientos actuales para el padecimiento.

El presente trabajo se enfoca hacia uno de los aspectos del diagnóstico de la enfermedad, las lesiones macroscópicas atípicas que ocasiona y la confirmación por estudio histopatológico de el material obtenido por biopsia directa de la lesión sospechosa.

DEFINICION

Enfermedad caracterizada por el crecimiento ectópico de tejido endometrial constituido por glándulas y estroma cuyo comportamiento histológico y funcional es de benignidad, y que se presenta durante la vida reproductiva de la mujer, ya que responde a estímulos hormonales. [2]

Si el hablar de tejido ectópico lo estamos ubicando fuera de la cavidad uterina, cabe hacer la aclaración pertinente, ya que al encontrarse el tejido fuera de la cavidad uterina, pero presente en el miometrio se denominara adenomiosis.

HISTORIA:

Esta enfermedad al parecer ha existido en la tierra , el mismo tiempo que el hombre la ha habitado , pero los primeros datos encontrados de la misma, se remontan a referencias encontradas en los Papiros de Evers, que data del año 1600 a.c.; en los cuales se mencionan los "dolores de la menstruación". Posteriormente en 1835, Cruvelhier en Francia, es el primero en describir quiste en un anexo lesión en útero y vagina. En 1860 Von Rokitansky habla de una lesión en la que se encuentra glándulas que correspondía a un endometrioma, pero al cuál le da el nombre de Adenomioma. En 1984, Breus, utiliza por vez primera el termino "quiste de chocolate", por el hallazgo encontrado a la ruptura de una lesión ovárica ; pero es Russell en 1899 quien finalmente identifica tejido endometrial, constituido por glándulas y estroma en ovario; Sin embargo, no es sino hasta 1921 en que Sampson introduce el término Endometriosis, mismo que permanece hasta nuestros días.[2]

FACTORES PREDISPONENTES:

En base a estudios epidemiológicos que se han llevado a cabo, se ha podido identificar que existen ciertos factores de riesgo, dentro de los que destacan : malformaciones uterinas, en especial el útero didelfo; hímen imperforado, estenosis cervical, tabiques vaginales (sobre todo transversos) y predominantemente el factor herencia.[1,2]

Si analizamos los primeros factores, podemos encontrar un común denominador en todos ellos ,la dificultad parcial ó total de permitir el libre flujo de las pérdidas menstruales, lo cual se comprenderá mejor, cuando hablemos de la etiología. Ahora bien, al hablar del factor hereditario , es necesario mencionar el estudio llevado a cabo por Malinak en 1980 en que tomó un grupo de 123 pacientes portadoras de la enfermedad y analizó a los familiares de primer grado encontrando un 6.9% más de la presencia de esta patología. El grupo control fue constituido por las madres y hermanas de los esposos de las pacientes enfermas , en los que encontró una incidencia del 1% que corresponde a la de la población general.{{8}}

ETIOLOGIA :

Este es un aspecto controversial de la enfermedad y aún después de casi cien años en que se encontraron las primeras teorías aún no se ha podido concluir sobre alguna en especial, Sin embargo en un intento por analizar las teorías existentes es que se han agrupado en:[3,6]

- 1. Teorías del trasplante**
- 2. Teorías de la metaplasia**
- 3. Teorías de la inducción**

Dentro de las primeras, se encuentran principalmente dos:

a) La teoría de la menstruación retrógrada postulada por Sampson.-en la que menciona que el sangrado y el tejido menstrual, no es evacuado totalmente por vía vaginal, sino que parte del mismo es regurgitado a través de las trompas y de esta manera llevada a la cavidad peritoneal.

Esta teoría ha sido por demás corroborada, en varios estudios efectuados en la última década, de los cuales mencionamos sólo algunos . En pacientes portadoras de insuficiencia renal crónica que fueron sometidos a diálisis peritoneal, que además se encontraban en edad reproductiva, se observó que en época perimenstrual, los recambios eran sanguinolentos , no ocurriendo así en pacientes postmenopaúsicas, lo cuál se atribuyó a la existencia de menstruación retrógrada. Estos estudios y algunos otros han llevado a la conclusión de que la menstruación retrógrada es un evento normal que ocurre en la mayoría de las pacientes, lo cual da soporte a la hipótesis original de Sampson; Sin embargo, lo que no se ha podido explicar es porque de la Endometriosis se desarrolle en sólo una mínima parte de las mujeres.

b) La Teoría de la diseminación linfática y hematogena sostiene que el tejido endometrial procedente de la cavidad uterina, penetra a través de los vasos linfáticos y hemáticos y de aquí puede viajar a grandes distancias. Esta teoría ha sido también comprobada en varios estudios en los que se han encontrado elementos endometriales en capilares abdominales e incluso torácicos; por otro lado esta teoría se basa en lesiones endometriósicas ocurridas a grandes distancias de la cavidad pélvica como pleura, pulmón, mucosa nasal, etc.,no pueden ser explicadas por la hipótesis de Sampson.

El segundo grupo constituido por la teoría de la metaplasia celómica.- debe su formulación a Meyer, quien postula que el hallazgo de encontrar tejido endometrial ectópico en cavidad peritoneal, es debido al origen embriológico que guardan las estructuras, como el endometrio, ovario y peritoneo que recubre a las estructuras abdominales, los cuales son derivados del celoma embrionario, que en esta etapa está formado por células totipotenciales, característica conservada en la edad adulta por grupos de células que por algún estímulo dado se transforma en las células endometriales. Dicha hipótesis se ha visto sustentada, por observaciones hechas de endometriosis en el

hombre, las cuales se han reportado en pacientes portadores de Ca de próstata que se encuentran sometidos a altas dosis de estrógenos como manejo; así mismo, se ha presentado endometriosis en mujeres con amenorrea primaria o bien con ausencia de útero

El tercer grupo formado por la teoría de la inducción,- no es sino una combinación de los grupos anteriores, ya que se menciona que sustancias químicas (no propiamente células endometriales) procedentes de la cavidad uterina, son regurgitadas hacia la cavidad abdominal y aquí sirven de estímulo, para que se lleve a cabo la metaplasia.

Existen otras teorías aparte de las teorías clásicas que acabamos de mencionar y que están relacionadas con aspectos inmunológicos y hormonales .[20]

Teoría Inmune

La implantación de tejido autólogo en sitio ectópico como en la endometriosis , es un fenómeno único y esto ha llevado a pensar que un defecto en la respuesta del huésped puede estar presente en mujeres que desarrollan endometriosis, lo cuál también se ha pensado por el hecho que pocas mujeres desarrollan la enfermedad a pesar de lo común de la menstruación retrógrada.

Estudios sobre la respuesta de la inmunidad celular in vivo e in vitro en monos con y sin endometriosis espontánea, han sugerido que aquellos que cursan con la enfermedad

tienen disminuida la respuesta celular inmune al endometrio autólogo, pero no los antígenos peritoneales. Descubrimientos similares han sido reportados en mujeres con la enfermedad.

Por otro lado la citotoxicidad de los linfocitos T para células endometriales se han encontrado significativamente reducidas, estos resultados han sido interpretados como evidencia de que las células endometriales traslocadas pueden implantarse únicamente en mujeres con defectos específicos, en la inmunidad celular. Es posible que la disminución de la citotoxicidad celular sea del resultado de un desarrollo a la tolerancia de células endometriales o que estas estén protegidas por anticuerpos celulares B circulantes más bien que ha implantación primaria.

El papel potencial de una respuesta autoinmune para la enfermedad, también ha sido investigado y fue demostrado por métodos histológicos que lesiones endometriósicas que están circuncidadas por una infiltración de linfocitos y células plasmáticas.

Además la presencia del componente C3 del complemento se ha documentado por inmunofluorescencia los autores hipotetizaron que las proteínas del tejido endometrial no son eliminadas del cuerpo al tiempo del sangrado menstrual y son fagocitadas; esto puede causar una reacción inmune. En otro estudio efectivamente se han demostrado títulos de autoanticuerpos más elevados para antígenos endometriales y ováricos en suero de pacientes con endometriosis que en mujeres normales.

La presencia de anticuerpos IgG e IgA en implantes endometriósicos biopsiados también ha sido demostrado.

Ya que estamos hablando de aspectos inmunológicos, conviene mencionar que en estudios hechos en líquido peritoneal en relación a los macrófagos peritoneales, se ha encontrado que en pacientes portadoras de la enfermedad éstos se encuentran aumentados, tanto en número como en actividad; es decir, se sabe que en las células más abundantes en el líquido peritoneal, en pacientes sanas ó portadoras de endometriosis son los

macrófagos y que estos sufren cambios cíclicos en relación a la etapa del ciclo menstrual siendo más abundantes en los días sangrantes, lo cuál se ha atribuido a la menstruación retrógrada.

. Teoría Hormonal

Una interesante hipótesis, propuesta por Koninckx, basada en observaciones de folículos postovulatorios y niveles de esteroides en líquido peritoneal en pacientes sometidas a laparoscopia mostró un reducido número de estigmas de ovulación, así como una disminución de la concentración de la progesterona en la fase lútea, sugiriendo que la alterada relación local de estrógenos/progesterona puede ser el factor inicial para el desarrollo de la endometriosis, siendo todo secundario a la presencia del síndrome del folículo luteinizado no roto; Sin embargo, aunque la teoría se antoja interesante aún se discute la existencia de este síndrome.[21]

MATERIAL Y METODOS:

Se realizaron 25 laparoscopias utilizando anestesia general y relajación muscular y ventilación asistida usándose el laparoscopio STORZ operatorio modelo 26034 Y/26075A llevando a cabo la técnica siguiente:

Previa rutina prequirúrgica y aplicación de pinza de Jarchow al útero.
Neumoperitoneo a través de la aguja de Veress con CO2.

Introducción de laparoscopia

Visualización de estructuras pélvicas y posteriormente abdominales

Punción secundaria entre cicatriz umbilical y pubis

Sistematización de rastreo laparoscópico:

- a) Fondo de saco anterior (pliegue vésico uterino).
- b) Vejiga.
- c) Anexo derecho e izquierdo.
- d) Foseta ovárica y ligamento útero ovárico.
- e) Ligamentos úteros sacros.
- f) Fondo de saco posterior ó de Douglas.
- g) Correderas parieto cólicas.
- h) Toma de lesiones sospechosas con pinza Storz para biopsia modelo 26174/26178.

Cromoperturbación.

Retiro de instrumental previa extracción de CO2.

Sutura de incisión con vicryl.

HALLAZGOS QUIRURGICOS:

Fueron descritas y dibujado en hojas quirúrgicas. Las lesiones biopsiadas fueron enviadas al servicio de anatomía patológica, procesándose éstas con la combinación de

formaldeina ácido acético y alcohol con tinción de hematoxilina y eosina catalogándose como endometriosis los siguientes hallazgos:

1. Estroma del endometrio con proliferación decidual.
2. Epitelio glandular con diferenciación endometrial.

REPORT E HISTOPATOLOGICO:

La endometriosis es una de las afecciones más comunes del peritoneo pélvico, incluyendo a los ovarios, ligamentos uterosacros, la foseta ovárica y el fondo de saco posterior.

El diagnóstico de endometriosis peritoneal, se ha hecho en el momento de realizar la laparoscopia, observándose lesiones con puntilleo obscuro, o lesiones bulosas en el peritoneo. Estas lesiones son fáciles de diagnosticar, sin embargo cuando no se encuentran estas características de las lesiones, no se realizará el diagnóstico fácilmente.

Es por eso que en la última década, numerosos estudios han descrito las lesiones alfpicas del peritoneo desarrolladas por la endometriosis, estas lesiones frecuentemente no están pigmentadas, y el diagnóstico sólo se podrá realizar por biopsia según Jansen y Rusell en 1986.

El incremento en el diagnóstico de endometriosis por laparoscopia es explicado por el incremento en la habilidad de sospechar las lesiones por los cirujanos laparoscopistas experimentados teniendo un incremento del 42% en 1982 a un 72% en 1988,este

incremento tan importante también fue observado en las lesiones atípicas incrementándose de un 15% en 1986 a un 65% en 1988.

La endometriosis clásica presenta la variante de color, café oscuro; sin embargo, las lesiones acromáticas requieren de una exploración metuculosa y experimentada.

PLEOMORFISMO DE LESIONES ENDOMETRIOSICAS EN EL PERITONEO

Las lesiones porioncales típicas de endometriosis, son el resultado de un sangrado y retención de pigmentos sanguíneos produciendo una decoloración en el tejido. Las lesiones punteadas negras son de la combinación de glándulas estroma, cicatrización y desbridaciones intraluminares, esta pigmentación de las lesiones puede presentar o no áreas de lesiones no pigmentadas.

Algunas veces el subtipo de lesiones solo pueden ser observadas por laparoscopia, este subtipo de lesiones son más importantes que las comunes lesiones negras.

Dentro de las lesiones endometriósicas atípicas (no pigmentadas) tenemos 7 variedades principalmente descritas:[9]

TIPO DE LESIONES ATÍPICAS ENDOMETRIOSICAS

1.- Opacificaciones blanquecinas del peritoneo.- Aquí se observa el peritoneo en fase de cicatrización, con áreas circunscritas de color blanco, que en ocasiones parecen granos de arroz. Histológicamente encontramos opacificación del retroperitoneo con estructuras glandulares y rodeadas de estroma, con tejido fibrótico y conectivo.

2.-Lesiones en flama rojizas o vesículas rojas.- Son localizadas frecuentemente en el ligamento ancho y ligamento uterosacros. No es una manifestación de endometriosis activa. Histológicamente son lesiones rodeadas de estroma. Pueden distinguirse por la presencia de vesículas ocosas y carnosas.

3.- Fungosidades glandulares en la superficie peritoneal.- Se aprecia cuando a transluminación y la consistencia aumentada se observan en la mucosa endometrial formándose repliegues. Estas lesiones son frecuentes post histerectomía. Histológicamente hay numerosas glándulas.

4.-Adherencias sub ováricas o adherencias entre el ovario y el peritoneo.- Estas lesiones son características en pacientes con historias de salpingitis o peritonitis. Histológicamente hay tejido conectivo con separaciones de glándulas endometriales.

5.-Parches peritoneales amarillos/café(café con leche).- Estas lesiones afectan principalmente el fondo de saco , ligamento ancho, y vejiga. Histológicamente se parecen las lesiones a las opacificaciones blanquecinas, solo que los parches son de color

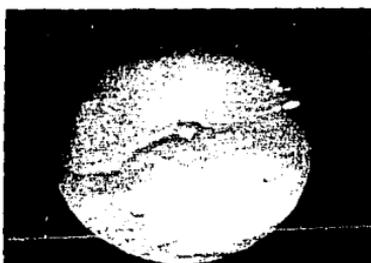
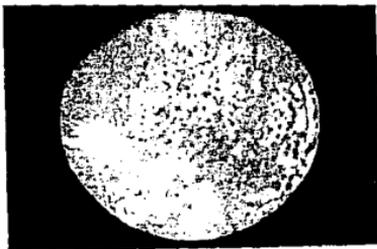
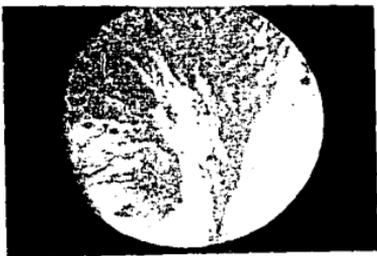
café con amarillo , esta coloración va a estar dada por la hemosiderina, a su vez por el estroma de las glándulas endometriales.

6.- Defectos circulares en el peritoneo.- Este defecto va ser más notorio en los ligamentos uterosacos y en ligamento ancho, se encuentran glándulas en el 50 % de estas lesiones.

7.- Areas petequiales del peritoneo.- Son áreas hipervascularizadas de reciente inicio , documentadas como petequias y sangrados en flama y sólo se presentan en las adolescentes en un 20% generalmente la afección va estar dada en la vejiga y en el ligamento ancho, histológicamente encontramos células sanguíneas rojas con numerosas glándulas endometriales.

ESTUDIO HISTOPATOLOGICO DE LA ENDOMETRIOSIS PERITONEAL:

La correlación entre el aspecto macroscópico del peritoneo pélvico y el aspecto microscópico tiene diferentes figuras. El estudio histológico confirma con la presencia de epitelio alto, y el tipo de estroma endometrial en las lesiones punteadas negras, así como en las lesiones atípicas o no pigmentadas. Morfológicamente las características de la endometriosis peritoneal deben ser estudiadas por biopsia, se va a considerar como endometriosis activa cuando el epitelio glandular se encuentre en fase proliferativa, y completamente con estímulo hormonal, con un estroma típico. El epitelio alto encontrado en estas lesiones es calculado por el índice mitótico del epitelio glandular, esto es manejado con medidas micrométricas y con el índice de mitosis x campo siendo este de 2000 células epiteliales, previa descripción.



RELACION ENTRE LESIONES TIPICAS Y ATIPICAS EN LA ENDOMETRIOSIS:

Durante la última década pocos autores han podido indentificar la variedad de lesiones atípicas de endometriosis, algunos han podido suponer la posibilidad de continuar entre una lesión no pigmentada a la pigmentada , lo que los llevará a una laparoscopia de segunda mirada, de las lesiones no pigmentadas y no tratadas se observó pigmentación de estas lesiones en un curso de 6 a 24 meses.

Este argumento lo llevó a una teoría de la metaplasia de la serosa, bajo la teoría de Sampson en la etiología de las lesiones endometriósicas.

CORRELACION CLINICA:

Presentaron el incremento de dismenorrea solo el 64% de las pacientes sugiriendo una endometriosis activa, de estas sólo se observó en el 87% de las pacientes.

En el 48% de las pacientes se presentó sangrado anormal manifestado como sangrado intermenstrual premenstrual. El dolor pélvico no presentó manifestaciones de incremento o decremento.

RESULTADOS:

De las 25 laparoscopias realizadas, se tomaron 25 biopsias de las lesiones sospechosas de endometriosis atípica, tratando de encontrarse estroma y glándulas, de las cuales sólo en 21 se encontró estos hallazgos histopatológicos, en las 4 restantes encontramos reacción inflamatoria y peritoneo de características normales. Este tejido peritoneal normal estaba constituido de tejido mesenquimatoso, así como tejido conectivo fibromuscular, recubierto de serosa, con inclusiones de células mesoteliales escamosas.

Es importante hacer notar la gran diferencia macroscópica en las lesiones atípicas endometriósicas. Las lesiones atípicas más frecuentemente encontradas, fueron las opacidades blanquecinas, o los parches blanquecinos, las lesiones café amarillentas, teniendo una cobertura del 80% de estas lesiones, de las lesiones en flama rojizas, observadas en el 52% , y las lesiones que se pueden observar a trasluminación o lesiones glandulares , sólo se observaron en el 67 % de las pacientes. Los defectos circulares del peritoneo observadas en el 40%, una de las lesiones no descritas fué las que tenían alteración en el peritoneo de apariencia cribiforme presentándose en un 9% Las adherencias sub ováricas, sólo fueron observadas en 8% de las pacientes. Algunas anomalías histológicas se presentaron en la misma biopsia tomada.

La paridad de estas pacientes se encontró de la siguiente manera: en un 60% las pacientes presentaban de 1 a 2 embarazos, el 36 % eran nulíparas y sólo el 4 % presentaban más 3 gestaciones (cuadro 1),la sintomatología más frecuentemente presentada fué el dolor pélvico difuso en 23 pacientes sigueindola de 17 pacientes con dismenortrea progresiva,13 presentaron dispareunia, y solo 11 presentarán sangrado anormal (cuadro 2).

Las edades de frecuencia de estas lesiones fueron las siguientes de ,los 20 a los 30 años se presentaron 12 casos, 9 con más de 30 años,y sólo 4 menores de 20 años. (cuadro 3),Los sitios más afectados fueron en el siguiente orden.ligamento ancho derecho 12 casos,

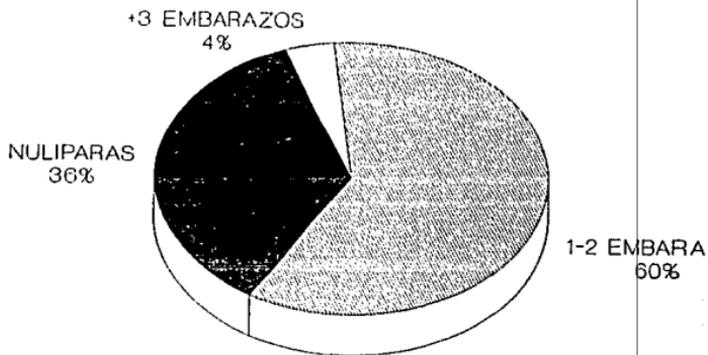
posterioremente lig ancho izquierdo en 9 pacientes 1 solo caso en uterosacro izquierdo, y 10 lesiones en fondo de saco de Douglas.(cuadro 4)

Las lesiones que se encontraron fuerón las siguientes : Opacidades en 9 casos, lesiones en flama en 6 casos, lesiones glandulares en 4 casoso, lesiones cafe/amarillentas en 2 casoso , e inflamacion y peritoneo normal en 2 casos para cada una de las identidades.

(Cuadro 5)

LESIONES ATIPICAS ENDOMETRIOSICAS

PARIDAD

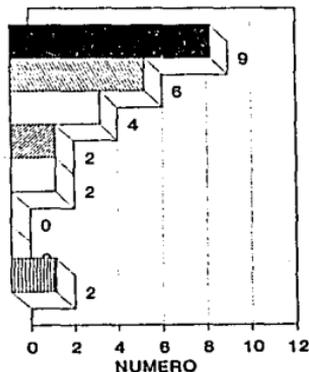
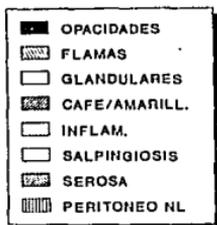


NAVA COL H.G.O. # 3 ,1994.

CUADRO 1

LESIONES ENDOMETRIOSICAS ATIPICAS: LAPAROSCOPIA

LESIONES

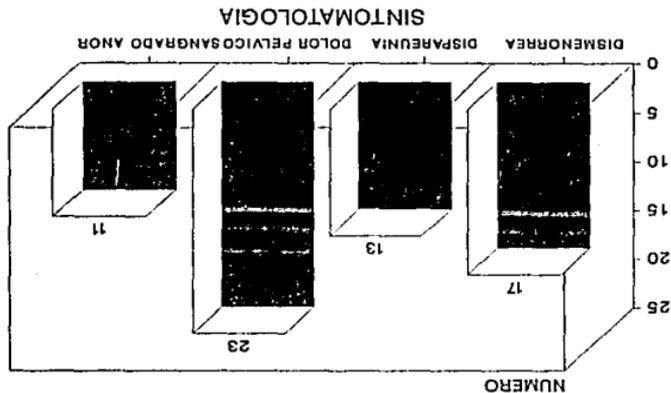


CUADRO 5

NAMA COLS

CUADRO 2

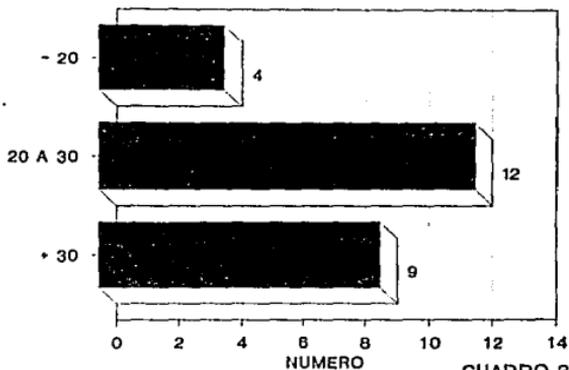
NAMA COLS.



LESIONES ATIPICAS ENDOMETRIOSICAS SINTOMATOLOGIA

LESIONES ATIPICAS ENDOMETRIOSICAS POR FRECUENCIA DE EDADES

EDADES AÑOS

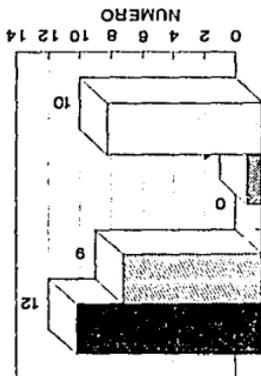


HAVA COLS H.G.O. # 3,1994.

CUADRO 3

HAVA COLS

CUADRO 4



LOCALIZACION DE LESIONES
ENDOMETRIOSIS

LOCALIZACION

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

- 1.- Chalman DL : pelvic peritoneal defects and endometriosis;Allen Masters syndrome revisited.Fertil Steril 36:751,1981.
- 2.-Danfort DN Textbook of Obstetrics and Gynecology p 945 Harper & Row, New York, 1971.
- 3.-Kistner RW, Endometriosis in Gynecology and Obstetrics Vol 1 Harper & Row 1977.
4. Donnez J; Personal data 1986.
- 5.- Donnez J, Nisolle M \: Appearance of peritoneal endometriosis.In proc of the Illerd Internacional Laser Surgery Symposium,Brussels 1988.
- 6.- Gracia C, David SS pelvic endometriosis infertility and pelvic pain .Am J Obstet Gynecol 1977;129:740.
- 7.-Jansen RPS, Rusell P: Nonpigmented endometriosis:Clinical laparoscopic and pathologic definition: Am J Obstet Gynecol 155:1154,1986.
- 8.-Martin DC,Hubert GD,Chatman DL, Vander Zwagg R,Poston WM: subtle appearance of peritoneal endometriosis. Fertil Steril 51:63.1989
- 9.-Nisolle Pochet M ,Casanas Roux F, Donnez J: Histologic study of ovarian endometriosis after hormonal therapy. Fertil Steril 49: 423 1988.

- 10.-Redwine DB, Age related evolution in color appearance of endometriosis. *Fertil Steril* 46;1062, 1987.
- 11.-Schmidt CL, Endometriosis a reappraisal of pathogenesis and treatment. *fertil Steril* 44: 157. 1986.
- 12.-Vernon MW, Beard JS, Graves K, Wilson EA: Classification of endometriosis implants by morphologic appearance and capacity to synthesize prostaglandins. *Fertil Steril* 46:801, 1986.
- 13.- Vazquez G, Cornille F, Brosens: peritoneal endometriosis scanning electron microscopy and histology of minimal pelvic endometriosis lesion *Fertil Steril* 42, 696, 1984.
- 14.-Wheeler M, Malinak LR: Recurrent endometriosis: incidence, management, and prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 146:247, 1983.
- 15.-Olive DL, Heaney AF: Endometriosis associated infertility; a critical review of therapeutic approaches *Obst Gynecol Surv* 41:538; 1986.
- 16.-Olive DL, Montoya I, Rieh RM, et al: Macrophage conditioned media enhances endometrial cell proliferation in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 164:953, 1991.
- 17.-Stripling MC, Martin DC, Poston WM, et al: Subtle appearance of endometriosis *Fertil Steril* 41;369, 1984.
- 18.- David L Olive MD, Endometriosis. *infertil reproduct medicine. Clinics of North America*, July; 1992.

19.-Andrew S Cooks MD,John A Rock MD;The role of laparocopy in tratament of endometriosis. Vol 55; 4,663;1991.

20.-Halme J. et al> retrograde Mensruation in Healthy Women and in patients wiht endometriosis Obt Gynecol 154; 39.1986

21.- Schmildt LC Endometriosis : a Reppraisal of pathogenesis and treatment .Fertil Steril 44 : 157 . 1985.

22.-Malinak LR Buttram VC Heritable aspects of endometriosis .Clinical Characteristics of familial endometriosis , Am J Obstet Gynecol 137: 327.1980.