



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS
CARRERA DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

ADENOMIOSIS Y EMBARAZO

AUTORA: PANUCCI GIOVANA MARÍA

TUTORA: SERPA IDELMA

CENTRO FORMADOR: HOSPITAL PROVINCIAL DE ROSARIO

ABRIL 2024

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres por los valores, la educación y por acompañarme a recorrer cada etapa del camino, a mis hermanas por estar siempre a mi lado y ser mi sostén, a mi pareja Carlos por el apoyo incondicional, a mi tutora Idelma Serpa por empujarme, inspirarme y alentarme con exigencia y empatía; a la Universidad Nacional de Rosario – Facultad de Ciencias Médicas por la posibilidad de formarme y a los Servicios de Obstetricia y Ginecología del Hospital Provincial de Rosario que siguen siendo hoy mi segundo hogar.

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	7
OBJETIVO.....	9
MATERIALES Y MÉTODOS.....	10
DEFINICION.....	11
CLASIFICACION.....	12
• Diferencias biológicas entre adenomiosis focal y difusa.....	13
SINTOMAS.....	15
EPIDEMIOLOGIA.....	16
PATOGENESIS.....	19
• Biología del endometrio y el miometrio.....	21
• Invaginación: papel de los estrógenos, lesión y reparación de tejidos (TIAR) e interrupción de la interfaz endometrio-miometrial (EMID).....	22
• Metaplasia de restos müllerianos.....	24
• Papel de las células madre/progenitoras endometriales.....	24
• Alteración genética y epigenética en la adenomiosis.....	25
• Mutación somática en la adenomiosis.....	26
DIAGNOSTICO.....	29
TRATAMIENTO.....	33
TIPOS DE TRATAMIENTO.....	35

• Tratamientos quirúrgicos.....	35
• Tratamientos médicos.....	37
EMBARAZO Y RESULTADOS OBSTETRICOS.....	41
ADENOMIOSIS E INFERTILIDAD.....	42
EMBARAZO ESPONTANEO. ABORTO ESPONTANEO.....	45
ADENOMIOSIS Y FERTILIZACION ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD.....	47
CONCLUSIÓN.....	50
ANEXO.....	52
BIBLIOGRAFÍA	63

RESUMEN

La adenomiosis es un trastorno benigno caracterizado por glándulas endometriales heterotópicas e hiperplasia reactiva de las células musculares lisas circundantes del miometrio.

Se presenta con dolor pélvico, sangrado uterino excesivo, anemia e infertilidad.

La incidencia aumenta en mujeres infértiles a medida que retrasan el embarazo más allá de los treinta o cuarenta años.

Se proponen dos teorías que describen: la invaginación del endometrio basal en el miometrio o la diferenciación metaplásica de las células madre/progenitoras del endometrio remanentes dentro del miometrio.

En cuanto al diagnóstico, el resultado de anatomía patológica de una histerectomía es el gold estándar. Otros menos invasivos incluyen criterios clínicos o técnicas de imagen (ecografía transvaginal, resonancia magnética).

El manejo es controvertido. Dependiendo de los objetivos individuales, los tratamientos incluyen manejo médico conservador, preservación de la fertilidad, cirugía o histerectomía definitiva.

Actualmente no hay ningún medicamento ni pautas específicas para un mejor manejo.

Los tratamientos médicos mejoran los síntomas, basados en la patogenia: aberraciones de las hormonas esteroides sexuales, alteración de la apoptosis y aumento de la inflamación. Se utilizan tratamientos no hormonales (antiinflamatorios no esteroides) y hormonales (progestágenos, anticonceptivos orales, análogos de hormona liberadora de gonadotropina -GNRAa-).

Los GNRHa están indicados antes de tratamientos de fertilidad (FIV ICSI) para mejorar las posibilidades de embarazo en mujeres infértiles con adenomiosis

Pacientes con cirugía citorreductora o adenomiomectomía pueden tener mayor riesgo de rotura uterina antes o durante el parto. También mayor riesgo de resultados perinatales

adversos: parto prematuro, rotura prematura de membranas, preeclampsia y aborto espontáneo.

Palabras claves: adenomiosis - infertilidad - embarazo - fertilidad - aborto -subfertilidad - tratamiento de reproducción asistida - adenomiectomía - ruptura uterina - FIV ICIS - nacido vivo.

INTRODUCCION

La adenomiosis es una afección inflamatoria crónica dependiente de estrógenos que se caracteriza por la presencia de glándulas endometriales y estroma dentro del miometrio, causando el agrandamiento del útero como resultado del cambio hiperplásico y/o hipertrófico reactivo del miometrio circundante (1,2).

La presencia de glándulas endometriales en el miometrio fue descrita por primera vez en 1860 por Rokitansky, quien utilizó el término 'cistosarcoma adenoides uterino'(3). Posteriormente, Von Recklinghausen y Cullen describieron entidades patológicas similares, utilizando los términos adenomyomata, cystoadenomyomata, adenomyoma y diffuse adenomyom (4,5). Fue Frankl en 1925 quien primero designó el trastorno como 'adenomyosis uteri' (6). La definición de adenomiosis introducida por Bird et al. en 1972, "la invasión benigna del endometrio en el miometrio, que produce un útero agrandado difusamente que exhibe microscópicamente glándulas endometriales ectópicas, no neoplásicas y estroma rodeado por el miometrio hipertrófico e hiperplásico", todavía se usa en la actualidad (2,7,8).

La adenomiosis es uno de los trastornos uterinos más desafiantes en términos de diagnóstico y tratamiento, se caracteriza por la presencia de islas de tejido endometrial rodeadas de células de músculo liso hipertróficas dentro del miometrio. Se presenta con dolor pélvico, sangrado uterino excesivo, anemia e infertilidad. Las contribuciones relativas del tejido endometrial anormal y las células del músculo liso miometrial al desarrollo y crecimiento de la adenomiosis no se comprenden bien (9). Se cree que existen dos diferencias fundamentales entre la endometriosis y la adenomiosis, el origen del endometrio (funcional o basal) y el sitio anatómico de las lesiones (fuera o dentro del útero, respectivamente) (1,2).

Hay evidencia que sugiere que la adenomiosis puede estar asociada con la infertilidad, ya que se descubre con frecuencia durante las investigaciones diagnósticas en las clínicas de infertilidad (pero esto puede explicarse por el creciente número de mujeres mayores que presentan infertilidad en el momento en que la adenomiosis es más prevalente) (10,11) y hay varios informes de casos y pequeñas series de casos en los

que se restableció la fertilidad después del tratamiento exitoso de la adenomiosis con hormonas o tratamiento quirúrgico (12–15).

OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es explorar y presentar la evidencia actualizada al momento de la adenomiosis con respecto a sus causas, diagnóstico, impacto en la infertilidad, así como también revisar los resultados obstétricos adversos y el efecto del tratamiento en los resultados de fertilidad.

MATERIALES Y METODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica, utilizando los sitios de búsqueda PubMed, Embase, Biblioteca Cochrane y Medline.

Los artículos seleccionados fueron observacionales, revisiones sistemáticas, metanálisis y ensayos controlados aleatorios.

La búsqueda se realizó utilizando palabras claves en inglés, se revisaron los resúmenes y se seleccionaron los artículos.

DESARROLLO:

DEFINICION

La adenomiosis se define como una invasión del endometrio en el miometrio uterino, que resulta en un agrandamiento del útero, formación de tumores adenomióticos, sangrado menstrual e intermenstrual profuso y dolor recurrente (16).

Se ha descrito vagamente como una condición benigna de invasión endometrial en el miometrio que conduce a un útero agrandado y síntomas de sangrado uterino anormal (7). No se ha establecido la patogenia exacta de la adenomiosis, pero se han aceptado y adoptado ampliamente algunas teorías. La más aceptada sugiere que la adenomiosis resulta de la invaginación de la base del endometrio en el miometrio. Otra posible teoría es que las lesiones adenomióticas se deban a la metaplasia de restos müllerianos desplazados o a la diferenciación de células madre adultas (17). Ambas teorías pueden explicar cómo la paridad puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de adenomiosis. El embarazo podría facilitar la extensión del revestimiento endometrial hacia el miometrio debido a la naturaleza invasiva del trofoblasto (18).

CLASIFICACION

Clínicamente, la adenomiosis puede presentarse en diferentes configuraciones en el miometrio, como casos focales, difusos y raros de adenomioma quístico, y se detecta mejor mediante resonancia magnética (RMI) que otras modalidades de imagen (1,19,20) (Figura 1) (21).

Se consideró adenomiosis focal cuando se observaron agregados nodulares circunscritos en la pared anterior o posterior del útero, y adenomiosis difusa cuando se dispersaron difusamente dentro del miometrio numerosos focos de glándulas endometriales y estroma (22) (Figura 2 y 3).

La adenomiosis difusa se definió según los siguientes criterios en la resonancia magnética: (i) grosor máximo de la zona de unión (JZmax) de al menos 12 mm como resultado de un cambio hiperplásico o distorsión de la zona de unión (JZ) que causa una invasión dispersa de las glándulas basales en el miometrio (23,24), (ii) relación entre JZmax y espesor miometrial $>40\%$ (25).

Con base en su experiencia clínica, y evaluada por resonancia magnética e histología, los autores propusieron cuatro subtipos de adenomiosis: (i) el subtipo I o adenomiosis intrínseca se definió como un producto de la invasión endometrial directa que involucró al miometrio interno-medio sin afectar las estructuras externas, (ii) subtipo II, o adenomiosis extrínseca, consistió en adenomiosis que ocurre en la capa uterina externa sin afectar las estructuras internas, (iii) subtipo III, o tipo intramural, adenomiosis que ocurre solitariamente sin relación con los componentes estructurales, (iv) el subtipo IV, o tipo indeterminado, se definió por adenomiosis que no cumplía con otros criterios (26).

En cuanto a la nomenclatura de la adenomiosis, Bazot y Darai ya habían propuesto adenomiosis interna y externa. (27) La nueva nomenclatura propuesta por Kishi et al, adenomiosis intrínseca y extrínseca, pueden ser términos sinónimos de adenomiosis interna y adenomiosis externa, respectivamente. Todavía no está claro, y es un tema discutible, si debemos considerar la adenomiosis extrínseca como una variante de la adenomiosis o si realmente es un subtipo de endometriosis que se origina en la pelvis, que posteriormente se invagina en el área subserosa del miometrio externo durante el

curso progresivo de la enfermedad (26).

Diferencias biológicas entre adenomiosis focal y difusa:

En comparación se observó una expresión relativamente disminuida de los receptores de esteroides ováricos tanto en la adenomiosis focal como en la difusa (28). Estos hallazgos de expresión de ER (receptores de estrógenos) y PR (receptores de progesterona) sustancialmente más bajas en focos adenomióticos, miometrio y vasculaturas son pruebas adicionales de que una proporción de mujeres con adenomiosis focal y difusa pueden ser resistentes a los agentes supresores de estrógenos o compuestos progestacionales que mejoran sus síntomas clínicos o reducen el tamaño uterino. Una falla en la disminución de la expresión de ER y PR en focos adenomióticos y miometrio en respuesta a GnRHa (análogos GNRH) puede respaldar esta noción para mujeres con adenomiosis difusa. Por el contrario, las mujeres con adenomiosis focal pueden responder a los agentes supresores de estrógenos, mientras que sus respuestas a la progestina son cuestionables. Un estudio separado indicó que las mutaciones de KRAS son más frecuentes en casos de adenomiosis con endometriosis concurrente, baja expresión de PR o pretratamiento con progestina. Este estudio confirmó la disminución del efecto antiproliferativo del compuesto de progestina a través del silenciamiento epigenético de PR en células con mutación KRAS (29).

La rigidez del útero es otro factor importante que puede explicar también la mala capacidad de respuesta a los medicamentos hormonales en mujeres con adenomiosis. La variable reacción inflamatoria tisular en el miometrio, con la consiguiente acumulación de fibras de colágeno, la matriz de colágeno y los elementos fibrosos pueden causar fibrosis y rigidez del tejido miometrial en función del tiempo. El análisis de imágenes de la fibrosis tisular indicó que la cantidad de fibrosis fue mayor tanto en la adenomiosis focal como en la difusa, en comparación con el miometrio de mujeres con mioma uterino. El patrón de fibrosis no fue diferente en tejidos derivados de mujeres con enfermedad focal y adenomiosis difusa tratadas y no tratadas con GnRHa. En conjunto, los perfiles de expresión de ER/PR y entidad de fibrosis no fueron diferentes entre mujeres con adenomiosis focal y difusa independientemente del tratamiento con GnRHa y puede aclarar la razón biológica de la falta de respuesta a las terapias hormonales para

adenomiosis. Aparte de la resistencia hormonal relacionada con la fibrosis, en un estudio más reciente realizado por Hunag et al. demostraron que la extensión de la fibrosis en las lesiones de adenomiosis y su propagación a la interfaz endometrio-miometrial vecina y al endometrio eutópico contribuyó a la menstruación abundante(30).

SINTOMAS

Las presentaciones clínicas que comúnmente acompañan al diagnóstico son sangrado uterino anormal que se manifiesta como sangrado abundante, irregular o intermenstrual, dismenorrea, dolor pélvico y dispareunia (31) (32). Además, a los pacientes que presentan infertilidad cada vez con mayor frecuencia se les diagnostica adenomiosis, lo que sugiere que la afección puede estar relacionada con subfertilidad o infertilidad y aborto espontáneo recurrente. También se asocia con síntomas de presión local en vejiga y gastrointestinales (disuria y disquecia) (33).

EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia de adenomiosis fluctúa entre el 5 y el 70% (16). Antes de los 40 años, la enfermedad afecta a 2 de cada 10 mujeres, mientras que, entre los 40 y 50 años, la incidencia aumenta a 8 de cada 10 mujeres (34). La incidencia de adenomiosis es difícil de establecer debido a la falta de una definición unificada y criterios diagnósticos basados en pruebas no invasivas (35). No existen características clínicas patognomónicas para la adenomiosis, ni pruebas diagnósticas invasivas, ni criterios laparoscópicos que pudieran implementarse para el diagnóstico (35,36).

Se ha informado que la prevalencia de adenomiosis en mujeres infértiles es de alrededor del 24,4% en mujeres de 40 años o más, y alrededor del 7,5-22% en mujeres menores de 40 años (37,38).

Las cifras publicadas son similares a las observadas en la población general (39,40).

La tasa de incidencia de la adenomiosis es muy variable. El examen histológico de muestras de histerectomía reveló que la prevalencia de adenomiosis varía entre 5% y 70%. Esta variación puede deberse a la diferencia en los criterios de diagnóstico utilizados y las técnicas utilizadas para obtener muestras de miometrio (40–42). Se informa una prevalencia del 10% con los criterios diagnósticos de ≥ 5 mm de distancia entre las glándulas endometriales y la unión endometriometrial y la presencia de hiperplasia miometrial (42). En otro informe, la prevalencia fue mayor al 18% con una profundidad de la glándula endometrial de solo ≥ 1 mm y sin hiperplasia miometrial (43). Sobre la base de estos hallazgos, se ha sugerido que casi la mitad de las adenomiosis presentes en los úteros extirpados permanecen sin diagnosticar (43,44). En comparación con las mujeres blancas, un gran estudio de cohorte de más de 80 000 mujeres en California informó una mayor prevalencia de adenomiosis confirmada quirúrgicamente entre las latinas (44).

Los perfiles de riesgo de la adenomiosis son diferentes a los de la endometriosis, en la que la mayor paridad es un factor protector, mientras que la edad temprana de la menarca y ciclos menstruales cortos se consideran factores promotores (45). Un informe diferente

afirmó que los factores de riesgo asociados con la adenomiosis además de menarca temprana y ciclo menstrual corto, incluyen aumento del índice de masa corporal y antecedentes de depresión (44,46). Mientras que la paridad se considera un factor de riesgo para la adenomiosis, el tabaquismo se muestra como un factor protector, en comparación con las mujeres que nunca habían fumado (40,47,48). Algunos otros estudios mostraron tasas más altas de tabaquismo en mujeres con adenomiosis o ninguna asociación entre ellas (49,50). Dos estudios con madres lactantes encontraron que la lactancia materna se asocia con la ausencia de ciclos ovulatorios y la deficiencia de estrógenos (50,51). Por lo tanto, es posible que entre las mujeres que han tenido hijos, la lactancia materna pueda estar asociada con un menor riesgo de adenomiosis. Una línea de evidencia sugiere que una historia de procedimientos D y C (dilatación y curetaje) es un factor de riesgo para la adenomiosis (49,52,53). Los procedimientos D y C y otras cirugías uterinas, como la cesárea y/o el procedimiento histeroscópico, pueden interrumpir la EMI (interfase endometrio - miometrio) y facilitar la migración/invasión celular, la implantación, el desprendimiento y el desarrollo de colonias endometriales con el miometrio. Estos eventos biológicos de lesión/daño tisular en EMI pueden aclarar el mayor riesgo de adenomiosis. El ciclo menstrual ininterrumpido y la degradación del endometrio funcional hasta una edad más avanzada de las mujeres, provoca una reacción de estrés tisular constante y/o daño tisular en la EMI, y podría ser otro factor contribuyente adicional en el desarrollo de adenomiosis.

Todavía queda un tema controvertido con respecto a la relación entre la adenomiosis y la exposición a estrógenos. La información sobre este tema es diversa. Si bien un estudio no logró encontrar relación entre el riesgo de adenomiosis y el uso de anticonceptivos orales (49,50), otro estudio informó mayores tasas de adenomiosis en pacientes que usaban anticonceptivos orales (42,43).

Se requiere más investigación para confirmar esta información, porque los anticonceptivos orales se usan comúnmente para los síntomas de la adenomiosis.

Las mujeres que recibieron tamoxifeno para tratar el cáncer de mama mostraron una mayor prevalencia de adenomiosis (1,54,55). Como agente no esteroideo, mientras que el tamoxifeno muestra efectos antiestrogénicos en el tejido mamario, tiene un efecto

proestrogénico en el endometrio, lo que facilita la proliferación celular, la migración y el desarrollo de adenomiosis (56).

PATOGENESIS

La patogenia de la adenomiosis aún no está clara. La primera teoría sugiere que puede desarrollarse de novo a partir de transformación metaplásica de restos müllerianos embriológicos pluripotentes. La segunda teoría mencionada por Bergeron et al., es una invasión del endometrio basal en el miometrio a través JZ alterada o ausente (zona de unión: el área representa el miometrio interno) (1). La invaginación y propagación intramiometrial puede deberse a una mayor expresión del receptor de estradiol en los focos adenomióticos. Otra hipótesis formulada por Leyendecker et al. se refiere a la 'autotraumatización' del útero que conduce al mecanismo TIAR (Tissue Injury And Repair - Lesión y reparación de tejidos) como la principal causa de la adenomiosis (57). Según los autores, la presión intrauterina elevada, especialmente durante las menstruaciones, puede provocar una ruptura del arquimiometrio principalmente en la región cornual del útero. El mecanismo TIAR provoca un círculo vicioso de actividad hiperestrogénica y expresión de la aromatasa P450. El mecanismo TIAR también puede ocurrir después de múltiples procedimientos D y C (dilatación y curetaje), (Figura 4) (17).

La ruptura del límite endometrial-miometrial normal puede ser seguida por la invaginación de la base del endometrio en el miometrio (Figura 5). Los islotes de adenomiosis pueden estar dispersos por todo el miometrio, dando origen a la forma difusa de la enfermedad; con menos frecuencia, estas islas se presentan en una forma localizada, denominada adenomioma. La mucosa ectópica se asemeja al endometrio basal y se han mostrado consistentemente una conexión directa entre la porción basal del endometrio y los focos adenomióticos (Figura 5) (2). Curiosamente, el miometrio posterior suele verse afectado en mayor medida que las otras partes de la pared uterina (2,21,25).

Desde el punto de vista clínico y patológico, la adenomiosis es sensible a las hormonas y contiene receptores de esteroides; los inhibidores de la aromatasa y los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) suprimen la extensión y los síntomas de la adenomiosis (1,58) (Fig.5) (24). El endometrio y el miometrio sufren cambios drásticos dependientes de esteroides cíclicos que implican vasoconstricción, necrosis, desprendimiento, contracciones del miometrio, angiogénesis y regeneración rápidas. La

extensión y diseminación intramiometrial del tejido adenomiótico parece estar asociada con las propiedades antiapoptóticas, angiogénicas y proliferativas del endometrio basal en presencia de un estado hiperestrogénico (2). El tejido endometrial eutópico de mujeres con adenomiosis sintetiza estrógenos localmente y exhibe resistencia a la progesterona y producción anormal de citoquinas. Estas propiedades mejoran la capacidad del endometrio para infiltrarse en la zona de unión del miometrio y el crecimiento del tejido adenomiótico (59).

Muchas macromoléculas, como hormonas, citocinas y antígenos, pueden desempeñar un papel en la patogenia de la adenomiosis. El entorno hiperestrogénico promueve la expresión de IL-10. La IL-10 puede influir en el mantenimiento de la inmunosupresión del huésped, aumentando el crecimiento de focos adenomióticos. IL-1 e IL-6 median la respuesta inflamatoria por vías dependientes de COX2 y PGE2. En la adenomiosis también se observa una congestión anormal de especies reactivas de oxígeno, siendo particularmente abundante la presencia de ROS (especies reactivas de oxígeno), el derivado del óxido nítrico (60). Además, el miometrio mismo puede estar implicado en el desarrollo de la enfermedad al influir en factores bioquímicos locales como las citocinas y los estrógenos, que desempeñan un papel en la metaplasia del músculo liso y/o en la trans diferenciación de fibroblastos en miofibroblastos(61).

Los cambios inmunológicos asociados con la adenomiosis son complejos. De acuerdo con la teoría de la invasión de células endometriales descrita previamente en la teoría patogénica de la adenomiosis, se cree que se desencadena por un microtrauma en el endometrio causado por varios factores intrínsecos y extrínsecos potenciales, que provocan lesión tisular e hipoxia seguidas de mecanismos de reparación (21,62). Una hipótesis fisiopatológica afirma que, en respuesta a la lesión tisular, se inicia un proceso inflamatorio combinado con agregación plaquetaria que conduce a anomalías endometriales, con una biosíntesis de esteroides potencialmente alterada y un mayor potencial invasivo endometrial. Una cascada posterior de eventos que involucran a una transición de célula epitelial a mesenquimal puede contribuir al establecimiento de lesiones endometriales ectópicas en el miometrio (Fig. 6).

Biología del endometrio y el miometrio:

Comúnmente se cree que la endometriosis se origina en el endometrio funcional y la adenomiosis en el endometrio basal. El desprendimiento menstrual se produce por la ruptura del endometrio funcional, mientras que el endometrio basal subyacente permanece intacto durante la menstruación. El endometrio basal residual viable da como resultado el desarrollo de adenomiosis (endometriosis interna) en respuesta a lesiones tisulares repetidas o traumatismos en la unión endometrial-miometrial.

Para demarcar el endometrio basal del endometrio funcional, Khan y cols realizaron un estudio de casos y controles mediante análisis inmunohistoquímico que demostró que las expresiones del receptor de estrógeno (ER) y del receptor de progesterona (PR) durante la fase secretora y la fase menstrual fueron significativamente más bajas en el endometrio basal que en el endometrio funcional (9,24). Por el contrario, se encontró un patrón similar de expresión de ER y PR en el endometrio funcional y basal durante la fase proliferativa. Además, el índice Ki-67 fue más bajo y las células positivas para TUNEL y las células inmunoreactivas con caspasa-3 activadas fueron significativamente más bajas en el endometrio basal que en el endometrio funcional (24). Estos hallazgos indican que los dos componentes del endometrio (funcional y basal) son biológicamente diferentes y dictan una posible base mecánica de la degradación tisular del endometrio funcional y el endometrio basal intacto residual durante la menstruación. En consecuencia, el endometrio basal superviviente puede sufrir una reacción de estrés tisular constante en respuesta a la ruptura cíclica del endometrio funcional. Se ha propuesto el destino del endometrio basal intacto en el desarrollo de la adenomiosis (1,2). Estructuralmente, el miometrio se compone de dos capas: una capa longitudinal externa, miometrio externo (OM) y una capa circular interna de células de músculo liso (SMC) miometrio interno (IM) y estas capas están soportadas por tejido estromal y vascular (63,64). Dado que el endometrio basal está en contacto directo con el miometrio interno, cualquier daño biológico o quirúrgico puede facilitar la comunicación cruzada de células entre estas dos capas y cualquier daño en EMI (interfase endometrio - miometrio) puede provocar un proceso patológico. La capa subendometrial del miometrio (IM, también llamada zona de unión) se puede identificar como una intensidad de señal baja en T2 mediante una

imagen de resonancia magnética (RMI) (65). Una forma de explicar la diferencia en el desarrollo puede demostrarse mediante la RMI, muestra una intensidad de señal alta para el endometrio y media para el miometrio externo en la imagen ponderada en T2 (63,66). Otra posible forma de explicar las diferencias es por el origen del desarrollo. La IM surge de los conductos müllerianos, al igual que el endometrio, mientras que la OM es de origen mesenquimatoso (64). Esta relevancia embriológica entre el endometrio y la IM, así como la falta de membrana basal en el medio, puede explicar aún más una posible participación de estas dos capas en el desarrollo de la adenomiosis.

La dependencia de los esteroides ováricos y los ciclos ovulatorios para determinar la gravedad de la enfermedad es una característica única de la adenomiosis. En este contexto, se han informado patrones comunes de expresión génica aberrante tanto en la adenomiosis como en la endometriosis. Estos incluyen vías que favorecen el aumento de la biosíntesis de estrógenos, la disminución del metabolismo del estradiol, un proceso inflamatorio único impulsado por el receptor de estrógeno beta (ESR2) y la resistencia a la progesterona debido a la disminución de la expresión del receptor de progesterona (9).

Invaginación: papel de los estrógenos, lesión y reparación de tejidos (TIAR) e interrupción de la interfaz endometrio-miometrial (EMID):

La producción local de estrógenos en el endometrio eutópico y ectópico de pacientes con adenomiosis puede desempeñar un papel central en la etiología de la adenomiosis. Se ha informado un estado de hiperestrogenismo, resultante del aumento de la aromatización local y la disminución del metabolismo local de los estrógenos en el endometrio eutópico y ectópico de pacientes con adenomiosis. Por otro lado, la actividad de la aromatasa citocromo P450, una enzima que cataliza reacciones en la esteroidogénesis, no está presente en el endometrio de úteros libres de enfermedad. En el endometrio eutópico de pacientes con adenomiosis se produce una mayor biosíntesis y una mayor biodisponibilidad de estrógenos, debido a la aromatización local de los andrógenos circulantes en estradiol (67). La acumulación resultante de estrógeno en el tejido local, respaldada además por la reducción de la conversión de estradiol en estrona menos potente, resultante de la inactivación del gen de la 17 β -hidroxiesteroide

deshidrogenasa tipo 2 (HSD17 β 2), acelera la proliferación celular en el endometrio eutópico (68).

Además de la proliferación celular, la actividad uterina mediada por estrógenos y promovida por oxitocina puede resultar en un aumento del estrés/esfuerzo mecánico que podría lesionar las células en la zona de unión cercana al rafe endocornual (57,62,69). Por lo tanto, una proliferación endometrial alterada y un microtrauma tisular inducido por hiperperistalsis en el EMI pueden aumentar la invaginación intramiometrial endometrial. Además, el mecanismo TIAR (tissue injury and repair - lesión y reparación de tejidos) puede activarse en respuesta a la autotraumatización del tejido (57,62). Una vez activado, el sistema TIAR aumenta la inflamación y la producción local de estrógenos, lo que, a su vez, induce más inflamación y más producción de estrógenos, estableciendo un circuito de alimentación hacia adelante que induce aún más la hiperperistalsis a través de la inducción de ER-alfa del sistema OT/OTR (oxytocin receptor). La hiperperistalsis crónica en la JZ (zona de unión) facilita la autotraumatización repetitiva, provocando la interrupción de las fibras musculares en la JZ, lo que eventualmente conduce a la invaginación de la capa basal del endometrio en el miometrio, y puede resultar en el desarrollo de adenomiosis. Este evento biológico en la EMI se denominó recientemente interrupción de la interfaz endometrio-miometrial (EMID) (21).

Los estrógenos juegan un papel clave en la etiología de la adenomiosis. Los tratamientos que disminuyen la producción ovárica de estradiol, como los análogos de GnRH y los inhibidores de la aromatasa, suprimen la adenomiosis, mientras que el tamoxifeno, que actúa como agonista del estradiol en el útero, agrava la adenomiosis (1,70,71).

La enzima codificada por el gen de la aromatasa (CYP19A1) es responsable de la producción de estrógenos a partir de sus precursores en los tejidos humanos (72). La presencia de actividad aromatasa y expresión génica en tejido adenomiótico se informó incluso antes de que se revelara en tejido endometriótico (73–75). La sobreexpresión de aromatasa en las células estromales endometrióticas se combina con una deficiencia epitelial de la enzima HSD17B2 (17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2) que inactiva el estradiol al convertirlo en estrona en la adenomiosis(76–78). Es probable que

HSD17B2 también sea deficiente en las células epiteliales adenomióticas, ya que la endometriosis y la adenomiosis comparten múltiples características moleculares. La combinación de exceso de aromatasa y deficiencia de HSD17B2 puede dar lugar a niveles excesivos de estradiol en la adenomiosis(72).

Además, la expresión de genes que codifican las enzimas que convierten el ácido araquidónico en prostaglandinas, incluidas las ciclooxigenasas, se ha informado en la adenomiosis (79,80). La formación excesiva de prostaglandinas, especialmente PGE2, puede estimular la expresión de aromatasa y causar dolor relacionado con la menstruación en la adenomiosis (72,80).

Metaplasia de restos müllerianos:

Los conductos de Müller son estructuras embriológicas primordiales que, durante la vida fetal, se desarrollan para formar el tracto genital femenino (útero, trompas de Falopio y parte superior de la vagina) (81). Se presume que los cambios metaplásicos de los restos müllerianos pluripotentes embrionarios intramiometriales en la pared uterina adulta podrían conducir al establecimiento de tejido endometrial ectópico de novo dentro del miometrio, lo que daría lugar a la generación de lesiones adenomióticas. Los nódulos endometriósicos profundos de tipo no infiltrante, que son diferentes de la endometriosis peritoneal, al menos en algunos casos, pueden ser consecuencia de la diferenciación de restos müllerianos, o el resultado de un proceso tumoral adenomiótico que se origina en el cuello uterino (82,83).

Papel de las células madre/progenitoras endometriales:

Los estudios con muestras de histerectomías indicaron que se identificaron pequeñas poblaciones de células madre epiteliales y estromales con actividad clonogénica en unidades formadoras de colonias de células epiteliales y estromales endometriales (84). Se especula que estas células madre pueden residir en la base endometrial dentro de los nichos celulares (85) y pueden contribuir a la reparación cíclica de la función endometrial después de la menstruación (84,86). Se han sugerido varios mecanismos para aclarar la dislocación de las células madre adultas del endometrio en el miometrio. De acuerdo con

el fenómeno de TIAR en EMI, las células madre adultas que residen en la capa basal pueden cruzar la EMI, proliferar y diferenciarse en lesiones adenomióticas y promover la hiperplasia e hipertrofia de las SMC (células del músculo liso miometrial) del miometrio que son patognomónicas de la enfermedad. De hecho, las células madre endometriales pueden activarse después de una lesión tisular y el microtrauma tisular resultante en la JZ y del endometrio basal pueden desencadenar el establecimiento de adenomiosis (80). Coincidiendo con la teoría de la menstruación retrógrada de Sampson, se ha propuesto la desregulación de las células madre endometriales como un mecanismo potencial para sembrar lesiones endometriósicas ectópicas [113-115]. Las mujeres con endometriosis arrojan durante la menstruación más células basales que las mujeres sin la afección, lo que proporciona un medio para que el tejido enriquecido con células madre endometriales migre a los sitios ectópicos (87,88). El mismo proceso de desregulación de las células madre puede estar involucrado en el desarrollo de la adenomiosis. Al momento actual, no está claro si durante la menstruación los fragmentos endometriales se desprenden de la capa basal en mujeres con adenomiosis como la endometriosis, donde se informaron tasas más altas de desprendimiento de la basal en comparación con mujeres sin enfermedad (89) (Figura 7). Por lo tanto, el papel potencial de la menstruación retrógrada en la implantación de células madre endometriales en la pared uterina aún no está claro y merece más estudio.(17)

Alteración genética y epigenética en la adenomiosis:

La dependencia de la adenomiosis de los esteroides ováricos y los ciclos ovulatorios para el estado de gravedad es una característica única de la enfermedad. Apoyando este contexto, se han informado patrones comunes de expresión génica aberrante, tanto en la adenomiosis como en la endometriosis. Estos incluyen vías que favorecen el aumento de la producción de estrógenos, la disminución del metabolismo de los estrógenos, el proceso inflamatorio impulsado por ER- β (receptor de estrógeno beta) y la resistencia a la progesterona debido a la disminución de la expresión de PR. Una deficiencia epitelial de la enzima HSD17 β 2 provoca la sobreexpresión de aromatasa en las células del estroma endometriósico. Esto, a su vez, inactiva el estradiol al convertirlo en estrona en la adenomiosis (78). La combinación de exceso de estrógenos y deficiencia de HSD17 β 2

puede dar lugar a niveles excesivos de estradiol local en la adenomiosis. El tejido adenomiótico parece exhibir resistencia a la progesterona y una acción estrogénica anómala regulada principalmente a través de ESR2 (receptor de estrógeno beta). Dado que ESR2 (receptor de estrógeno beta) y la producción excesiva de prostaglandinas inducen inflamación en las células estromales endometrióticas, un mecanismo similar puede afectar la adenomiosis (72,90).

Mutación somática en la adenomiosis:

Los tres genes RAS humanos (KRAS, NRAS y HRAS) son los genes mutados con mayor frecuencia en los cánceres, con mutaciones que aparecen en el 90 % de los cánceres de páncreas, el 35 % de los cánceres de pulmón y el 45 % de los cánceres de colon (91,92). El descubrimiento reciente de mutaciones epiteliales generalizadas en la adenomiosis, trajo una perspectiva de cambio de paradigma a la expresión génica diferencial, más de la mitad de las cuales involucran al gen KRAS. Además, Inoue et al. proporcionaron evidencia de que el KRAS mutado induce la hipermetilación del gen PGR y disminuye los niveles de expresión de PGR-A y PGR-B en las células epiteliales del endometrio, lo que da lugar a la resistencia a la progesterona. Sin embargo, las mutaciones de KRAS en la adenomiosis se limitan a las células epiteliales y se detectan principalmente en el epitelio glandular del endometrio basal y el tejido adenomiótico. Por el contrario, la gran mayoría del tejido adenomiótico o endometrio basal está compuesto por células del estroma endometrial que posiblemente explican la regulación genética diferencial y la función celular (29).

La mutación somática de KRAS es una alteración genómica crítica asociada con la adenomiosis (29,93). El hecho de que la adenomiosis se origine en el endometrio basal se basa en el análisis dirigido de secuenciación profunda de las células epiteliales en la adenomiosis y las glándulas endometriales basales adyacentes que demuestra mutaciones recurrentes de KRAS en ambos tipos de células (9,29). De hecho, las mutaciones de KRAS se observaron con frecuencia en la adenomiosis (55,6 %) y la endometriosis (50 %) entre las muestras endometriales eutópicas microdisecadas, pero con menos frecuencia en el grupo libre de enfermedad (29,1 %). Estos hallazgos sugieren

que tanto la adenomiosis como la endometriosis son tejidos oligoclonales que surgen de las poblaciones de células endometriales que portan una mutación conductora específica que afecta con mayor frecuencia al gen KRAS. Es tentador suponer que una vez atrapada dentro del miometrio durante procesos traumáticos en la unión endometrial-miometrial, la adenomiosis proviene principalmente de las porciones basales de las glándulas endometriales que albergan una mutación KRAS (29).

Los clones epiteliales mutados localizados en las glándulas endometriales eutópicas parecen desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la adenomiosis. Se encontraron una serie de mutaciones recurrentes en las células epiteliales glandulares, que afectaban a PIK3CA y KRAS. Aunque PIK3CA es el gen mutado con mayor frecuencia en las células endometriales eutópicas, las mutaciones encontradas en el epitelio de la adenomiosis afectaron casi exclusivamente al gen KRAS. KRAS también fue el gen más mutado actualmente en células epiteliales de lesiones endometriósicas. Los datos de NGS informados por al menos cuatro laboratorios diferentes respaldan colectivamente el mecanismo por el cual los clones mutados en KRAS que surgen en el endometrio eutópico adquieren una mayor capacidad invasiva y proliferativa que les permite crecer ectópicamente, provocando adenomiosis, endometriomas ováricos y endometriosis infiltrante profunda (29,93–95). El término NGS es un término general que se utiliza para describir muchos enfoques existentes y emergentes de alto rendimiento para la secuenciación de ADN o ARN. En conjunto, estos datos de NGS sugieren que los clones epiteliales mutados con KRAS desempeñan un papel importante y común en las etiologías de la adenomiosis y la endometriosis. Las mutaciones epiteliales recientemente descubiertas que afectan principalmente al gen KRAS y que se observan tanto en el endometrio glandular como en la adenomiosis adyacente, proporcionan evidencia de alta calidad de que las islas adenomióticas surgen de la capa basal (Fig. 8).

Aunque la mayoría de las mujeres tienen episodios menstruales repetitivos, una fracción de ellas desarrolla adenomiosis; podemos especular sobre los posibles factores involucrados. (i) anatómicamente, un embarazo anterior puede alterar la unión endometrio-miometrio y aumentar el riesgo de atrapamiento del endometrio en el tejido miometrial durante los siguientes ciclos menstruales. (ii) La mutación más común en el

endometrio de mujeres clínicamente normales involucra mutaciones PIK3CA que son raras en el tejido adenomiótico, mientras que la adenomiosis y el endometrio adyacente muestran casi exclusivamente mutaciones KRAS. Esto sugiere que los fragmentos epiteliales glandulares clonales con una mutación KRAS son más propensos a sobrevivir una vez atrapados en el miometrio (Fig. 8). Una mutación KRAS posiblemente potencia la expansión o invasión de estos clones. (iii) La mayoría del tejido endometrial en los implantes adenomióticos está compuesto por células del estroma endometrial. Los defectos epigenéticos preexistentes que conducen a un exceso de aromatasa, resistencia a la progesterona y una respuesta inflamatoria hiperactiva en las poblaciones de células del estroma en la capa basal pueden aumentar el riesgo de adenomiosis. Los factores de riesgo de estas anomalías genéticas y epigenéticas pueden adquirirse durante la vida embrionaria o perinatal e incluso pueden transmitirse a la siguiente generación (9).

DIAGNOSTICO

Las técnicas de diagnóstico se han desarrollado a lo largo de los años para volverse menos invasivas. La histerosalpingografía (HSG) fue la primera modalidad de imagen utilizada para diagnosticar la adenomiosis. La adenomiosis en la HSG puede aparecer como pequeños divertículos que se extienden hacia el miometrio en aproximadamente el 25% de los pacientes. Al agregar el contraste, se puede notar una apariencia de panal de abeja a medida que el contraste se acumula en esos sacos. Sin embargo, debido a que es una técnica invasiva y a su baja sensibilidad, la HSG no se usa comúnmente para diagnosticar adenomiosis (7).

Se ha informado que la resonancia magnética nuclear (RMN) tiene una sensibilidad que oscila entre el 46,1 % y el 90 % para detectar adenomiosis (17). En la resonancia magnética, el hallazgo más importante en el diagnóstico de adenomiosis es el grosor de la zona de unión superior a 12 mm. Sin embargo, si bien no es una técnica invasiva su principal limitación es la ausencia de una zona de unión definible en aproximadamente el 20% de las mujeres premenopáusicas (18).

Se ha implicado que la ecografía transvaginal (TVUS) puede tener una sensibilidad, similar (89%) a la resonancia magnética (96,97). En la ecografía transvaginal (TVUS), las características que se describen incluyen engrosamiento miometrial asimétrico, estrías lineales, quistes miometriales, islas hiperecogénicas, unión endometrial-miometrial irregular, sombras paralelas y adenomiomas localizados (Fig 9) (Tabla 1) (34,47). Hoy en día, con el uso generalizado de TVUS en la clínica y con mujeres que retrasan su primer embarazo, la adenomiosis se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes más jóvenes (34). Sin embargo, debido a que no existe un consenso uniforme sobre los criterios de diagnóstico entre las sociedades para la adenomiosis, el potencial de sesgo en los estudios sigue siendo alto (96).

Para lograr consenso entre ginecólogos con experiencia en el diagnóstico por ultrasonido de la adenomiosis se diseñó una investigación con diseño método Delphi modificado de tres rondas. Un procedimiento Delphi es un método de estudio cualitativo para identificar la opinión colectiva de expertos sobre un tema en particular. Se realizaron dos rondas de

cuestionarios. Los cuestionarios incluyeron imágenes ecográficas y videoclips de úteros de mujeres con sospecha de adenomiosis. Se organizó una tercera ronda Delphi, que implicó una reunión en línea, para discutir y alcanzar un consenso final sobre las definiciones revisadas de las características de MUSA el 8 de mayo de 2020.

Se invitó a participar a ginecólogos con experiencia en el diagnóstico ecográfico de la adenomiosis. La experiencia se definió como experiencia demostrable en ecografía ginecológica en la práctica clínica, participación en proyectos de investigación sobre adenomiosis y publicaciones sobre este tema en revistas científicas internacionales revisadas por pares.

Hubo consenso sobre la necesidad de distinguir entre características directas de adenomiosis, es decir, características que indican la presencia de tejido endometrial ectópico en el miometrio, y características indirectas, que reflejan cambios en el miometrio secundarios a la presencia de tejido endometrial en el miometrio. Los quistes miometriales, las islas hiperecogénicas y las líneas y brotes subendometriales ecogénicos se clasificaron unánimemente como características directas de la adenomiosis. El útero globular, el engrosamiento miometrial asimétrico, la sombra en forma de abanico, la vascularización translesional, la zona de unión irregular y la zona de unión interrumpida se clasificaron como características indirectas. La relación entre las características MUSA directas e indirectas de la adenomiosis y la correlación de la ubicación, extensión y tamaño de la enfermedad con los síntomas clínicos y los resultados terapéuticos debe investigarse en estudios prospectivos. El uso de la terminología MUSA ayudará a comparar los resultados de estudios futuros (Figura 10) (22).

Hoy en día, la ecografía transvaginal (TVS) es el método de imagen de primera línea para diagnosticar la adenomiosis. Se ha demostrado que es lo suficientemente preciso cuando se utiliza la histopatología de muestras de histerectomía como estándar de referencia, como se vio en un metanálisis reciente (5), que informó que tanto la sensibilidad como la especificidad eran del 78 %. Se ha informado que la TVS tridimensional (3D) mejora la

precisión diagnóstica de la adenomiosis, ya que permite la visualización de cambios en la zona de unión con mayor detalle que la ecografía bidimensional (2D) (98).

La adenomiosis difusa y focal, generalmente es observada durante el examen de ultrasonido transvaginal. Las formas focales se presentan como pseudoensanchamiento, adenomioma y quistes hemorrágicos (16). Hasta el momento, se han propuesto varios sistemas para describir la adenomiosis (99).

Un signo característico que se observa durante la ecografía es el agrandamiento general del útero, que suele alcanzar los 12 cm de longitud y no puede explicarse por la presencia de miomas uterinos, y es un hallazgo característico en la ecografía. Además, un signo llamado 'forma de signo de interrogación del útero' (cuando el cuerpo uterino se flexiona hacia atrás y el cuello uterino se dirige anteriormente hacia la vejiga urinaria) está relacionado con una alta sensibilidad y especificidad (92% y 75%, respectivamente) (16). La transformación o la zona de unión es una capa que aparece como un halo hipoeoico que la rodea la capa endometrial (60).

La histeroscopia en un grupo específico de pacientes (principalmente aquellas con un patrón de sangrado uterino anormal), puede ser una técnica diagnóstica valiosa que, por un lado, permite la visualización directa de la cavidad uterina y, por otro permite la recolección de material para el examen histopatológico. Aunque la inspección visual no permite un diagnóstico definitivo, se han identificado una serie de características que pueden indicar la presencia de adenomiosis: hipervascularización pronunciada en la superficie del endometrio, un endometrio irregular con pequeñas aberturas, llamado patrón de fresa, lesiones quísticas fibrosas y hemorrágicas. La presencia de adenomiosis puede estar indicada por un miometrio submedial irregular, una distorsión de la arquitectura miometrial normal que se nota durante la el resección y la presencia de endometriomas intramurales (100).

La resonancia magnética pélvica es el estándar de referencia para la detección no invasiva de la adenomiosis en pacientes con infertilidad (101). Sin embargo, requiere un equipo costoso y un amplio conocimiento y experiencia al evaluar imágenes. Se debe tener en cuenta que la RM predice mejor la adenomiosis cuando se realiza en la fase secretora del ciclo menstrual (23).

Las características claves en el diagnóstico por RMI son las glándulas endometriales dentro de los músculos uterinos. Las glándulas tienen forma circular, están llenas de sangre y rodeadas de estroma endometrial. El epitelio de las glándulas puede estar pseudoestratificado, puede tener mitosis y son células fusiformes densamente empaquetadas sin atipia nuclear. Entre las células epiteliales se observan macrófagos cargados de hemosiderina. El miometrio circundante suele ser hiperplásico. Debe haber una distancia de al menos 2,5 mm entre la unión endometriometrial y la glándula adenomiótica para establecer un diagnóstico adecuado de adenomiosis (1).

TRATAMIENTO

Los tratamientos disponibles para aliviar los síntomas o mejorar la fertilidad dependiendo de los objetivos individuales de cada paciente, incluyen manejo médico conservador, cirugía con preservación de la fertilidad o histerectomía definitiva.

El estrógeno es esencial para el establecimiento y crecimiento del endometrio ectópico fuera de la cavidad uterina (9,17). Los episodios repetitivos de menstruaciones son esenciales en la fisiopatología de la endometriosis y adenomiosis (fig. 11). La menstruación posiblemente mejora el atrapamiento del endometrio basal en el tejido miometrial, de ahí el proceso de invaginación (9). Por lo tanto, las estrategias médicas que bloquean tanto la esteroidogénesis ovárica y la síntesis local de estrógenos representan una opción indispensable de tratamiento a largo plazo (74). Análogos de hormonas liberador de gonadotropinas, anticonceptivos orales o progestágenos se usan para suprimir la esteroidogénesis pituitaria y ovárica en ambos, endometriosis y adenomiosis (Fig 11) (90,102,103).

Este abordaje médico se complementa con una cirugía de resección conservadora juiciosamente utilizada para la endometriosis (90). Sin embargo, la mayoría de las pacientes con adenomiosis requieren una histerectomía, que es un tratamiento radical y una opción devastadora para las mujeres que desean embarazo. La histerectomía definitiva ofrece resultados curativos entre mujeres con sangrado uterino anormal y dolor pélvico que han completado la maternidad (104,105).

Maheshwari et al. 2012, reporta una mejora en las tasas de embarazo después de tratamientos con dispositivos con danazol (tasa de embarazo combinada 41 % después de la inserción y extracción del dispositivo), terapia con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa) (embarazo espontáneo logrado), cirugía conservadora (tasa de nacidos vivos 36,2 %), y embolización de la arteria uterina (tasa de nacidos vivos del 83,3 % a los 35 meses después del tratamiento) (33). En su revisión sistemática, Grimbizis et al. 2014, informaron tasas de embarazo del 60,5 % después de la escisión completa, del 46,9 % después de la escisión parcial de la adenomiosis y del 55,6 % después de técnicas sin escisión (106).

Debido a que la adenomiosis focal suele estar bien circunscrita y confinada a una porción limitada del útero, la escisión completa y la citorreducción máxima suelen ser más fáciles; por lo tanto, el efecto beneficioso de la fertilidad de la cirugía conservadora debería ser más pronunciado que para la adenomiosis difusa.

Tan et al. 2018, también compararon los resultados reproductivos después del tratamiento quirúrgico o médico y quirúrgico en la adenomiosis difusa versus focal. Las tasas de resultados reproductivos parecieron ser más altas después del tratamiento de pacientes con adenomiosis focal que aquellos con adenomiosis difusa. Después de la cirugía sola, las tasas de embarazo fueron del 49,1 % en el grupo de adenomiosis focal versus el 38,5 % en el grupo con adenomiosis difusa, y las tasas de parto exitoso fueron del 38,6 % versus el 31,3 % en los grupos focal y difuso respectivamente; sin embargo, las tasas de aborto espontáneo fueron sorprendentemente más altas en el grupo de adenomiosis focal que en la cohorte difusa (27,6% versus 16,2%) (107) (Cuadro 1).

Cuando se combinaron los tratamientos médico y quirúrgico, la adenomiosis focal produjo mayores tasas de embarazo, tasas de nacidos vivos y tasas de abortos espontáneos en comparación con la adenomiosis difusa (67,1%, 61,3% y 11,6% frente a 17,6%, 9,8% y 33,3%, respectivamente) (108–112) (Cuadro 2).

TIPOS DE TRATAMIENTO:

TRATAMIENTOS QUIRURGICOS:

El tratamiento quirúrgico conservador para la adenomiosis en mujeres jóvenes se informó por primera vez en 1952 (113). Posteriormente, la escisión parcial de la adenomiosis, como cirugía citorreductora, se hizo común tras la introducción de las resecciones en cuña, en las que la pared uterina se extirpa en forma de V.

Antes de la década de 1970, los materiales de sutura más comunes eran la seda y el catgut (tanto liso como crómico). Estos materiales proteicos heterogéneos contribuyeron a complicaciones, como fallas en la sutura, debido a fuertes respuestas a materiales extraños. Sin embargo, las adenomiectomías continúan realizándose debido al desarrollo de suturas absorbibles que provocan respuestas tisulares menos severas, así como al desarrollo de dispositivos, como bisturíes eléctricos, ultrasónicos y de alta frecuencia, que han resultado en cirugías con sangrado mínimo (114).

En la adenomiectomía, las indicaciones difieren según el cirujano. Incluyen dismenorrea e hipermenorrea difíciles de controlar con medicamentos, infertilidad, abortos espontáneos recurrentes, y el deseo de preservar la fertilidad o el útero. La resección de adenomiosis focal se realiza mediante laparotomía o cirugía laparoscópica, mientras que la adenomiosis difusa se limita al uso de laparotomía. El procedimiento laparoscópico puede utilizarse para tratar la adenomiosis focal, aunque conlleva el riesgo de dejar algunas lesiones sin extirpar. La laparoscopia también se utiliza junto con la laparotomía para tratar la adenomiosis difusa y reducir el estrés operatorio, como adherencias. Sin embargo, para el tratamiento de la adenomiosis difusa, ya que el tamaño de la lesión de las áreas involucradas y el límite entre la lesión y los tejidos normales sólo se puede captar mediante palpación, se requiere de laparotomía o preferiblemente laparotomía asistida por laparoscopia para extirpar la lesión con precisión y reparar la pared uterina suturando en capas.

La resección endometrial es eficaz e indicada en pacientes con la enfermedad limitada a la unión endometrial y permite la reducción del sangrado menstrual

abundante (115). Sin embargo, en pacientes que desean un embarazo, está contraindicada (116). La embolización también se ha descrito como un tratamiento eficaz de los síntomas derivados de la adenomiosis. Este procedimiento endovascular provoca el cierre de los vasos que irrigan el útero. La insuficiencia ovárica prematura (IOP) se menciona como consecuencia de la embolización y su tasa no debe subestimarse. La receptividad endometrial también disminuye después de este procedimiento. Por tanto, debería estar contraindicado en mujeres que planean embarazo, pero es útil en la edad post reproductiva (117). El método de ultrasonido enfocado de alta intensidad (HIFU) utiliza el efecto térmico del haz de ultrasonido, que causa necrosis coagulativa dentro de la lesión adenomiótica. La lesión debe ser claramente visible en la ecografía o en la resonancia magnética para que el haz pueda dirigirse con precisión. Esto significa que este método no será adecuado para la forma difusa de adenomiosis. Después del procedimiento, las pacientes pueden intentar concebir mucho antes que después del tratamiento quirúrgico, pero se desconoce el tiempo exacto de retraso en la concepción.

En los métodos quirúrgicos clásicos, la extirpación de cantidades significativas de miometrio con la lesión adenomiótica puede resultar en una reducción de la capacidad miometrial del útero y en la formación de cicatrices uterinas. El primero puede causar una falta de susceptibilidad del útero para crecer durante el embarazo, mientras que el segundo puede causar un riesgo de ruptura uterina. Otsubo et al. 2016, presentó los resultados de escisiones quirúrgicas para salvar la fertilidad de focos adenomióticos difusos y sugirió que la preservación de un grosor de 9 a 15 mm de la pared uterina después de la escisión con métodos quirúrgicos clásicos es segura para futuros embarazos (118). La electrocoagulación también se ha aplicado a la enfermedad focal o difusa. Sin embargo, la principal desventaja de la electrocoagulación es que puede ser menos precisa que la escisión quirúrgica, así como mal controlada durante el procedimiento. Younes et al. 2018, concluyó en el metaanálisis reciente que la cirugía conservadora en la adenomiosis podría mejorar la fertilidad en algunas pacientes, pero la tasa de embarazos exitosos resultantes varió entre los centros quirúrgicos (119).

TRATAMIENTOS MÉDICOS:

El fundamento del tratamiento médico se basa en los mecanismos patogénicos de la adenomiosis, ya que es un trastorno dependiente de hormonas esteroides sexuales, caracterizado por aumento de la inflamación, alteración de la apoptosis y angiogénesis (80). Varios tratamientos no hormonales (es decir, fármacos antiinflamatorios no esteroides [AINE]) y hormonales (es decir, progestágenos, anticonceptivos orales, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina [GnRH]) (120) se utilizan actualmente de forma no autorizada para controlar los síntomas del dolor y de sangrado uterino anormal

- **ANÁLOGOS DE GnRH:** La razón de usarlos para el tratamiento médico de la adenomiosis es el efecto antiproliferativo directo dentro del miometrio a través de la acción sobre los receptores de GnRH expresados por las lesiones adenomióticas, junto con un efecto hipoestrogénico sistémico y local a través de una regulación negativa central y una supresión profunda de secreción de gonadotropinas y por su efecto antiinflamatorio (122,123). De hecho, la adenomiosis se caracteriza por un hiperestrogenismo debido a una mayor expresión de los receptores de estrógenos, una activación de la aromatasa y un catabolismo local reducido de los estrógenos. Esta condición, a su vez, contribuye a inducir una regulación negativa de los receptores de progesterona, pérdida de su acción y, finalmente, resistencia a la progesterona (80). Sin embargo, los análogos de la GnRH también actúan sobre otros mecanismos patogénicos, al inducir la apoptosis en los tejidos adenomióticos, reducir la inflamación y la angiogénesis (124). Además, son capaces de reducir notablemente la expresión de óxido nítrico, que suele estar aumentado en la adenomiosis (125). La goserelina, el leuprolide y la nafarelina se utilizan habitualmente en la práctica clínica (120), lo que provoca una reducción del tamaño del útero y una mejoría del dolor pélvico y del sangrado (126,127) (Tabla 2). Sin embargo, el uso de análogos de GnRH si se usan en períodos prolongados, se asocia con efectos secundarios hipoestrogénicos, incluido el síndrome vasomotor, la reducción de la densidad mineral ósea, la atrofia genital y la inestabilidad del estado de ánimo.

- **PROGESTÁGENOS:**

ACETATO DE NORETISTERONA: capaz de inhibir el factor de crecimiento endotelial vascular inducido por estradiol, además puede actuar sobre la resistencia a la progesterona. Se ha demostrado una mejoría significativa tanto de la dismenorrea como del sangrado tras el tratamiento (dosis de 5 mg/d) (Tabla 2). Puede considerarse un tratamiento médico eficaz, bien tolerado y económico para la adenomiosis, con pocos y leves efectos secundarios (130).

DANAZOL: derivado de la testosterona, tiene fuertes propiedades antigonadotróficas (131), reduce el aumento de la hormona luteinizante a mitad del ciclo y aumenta los niveles de testosterona libre (132). Tiene un efecto directo sobre la proliferación celular, al inhibir la síntesis de ADN e inducción de apoptosis y reduce las concentraciones del receptor de estrógeno (133). Hay evidencia limitada disponible sobre el tratamiento sistémico de adenomiosis con danazol, debido a la alta incidencia de efectos secundarios androgénicos (134).

DIENOGEST: derivado de la 19-noretisterona, con alta selectividad por los 3receptores de progesterona (135), provoca una leve inhibición de la función ovárica, con ligeros efectos hipoestrogénicos, y ejerce una acción antiproliferativa en el endometrio y de células adenomióticas mediante inducción de vías apoptóticas (136). Muestras uterinas tomadas después de la histerectomía de mujeres tratadas con dienogest mostraron cambios significativos como reducción de la proliferación celular (137). Estos hallazgos respaldan que es eficaz en el tratamiento de los síntomas de dolor asociados a la adenomiosis. La comparación entre los análogos de GnRH y dienogest no mostró diferencias en términos de reducción del dolor pélvico, ya que ambos fueron eficaces en el control del dolor. Sin embargo, cuatro meses de tratamiento con análogos de GnRH indujeron una mayor reducción de los síntomas del SUA (sangrado uterino anormal) y del volumen uterino evaluado mediante ecografía (138).

SISTEMA INTRAUTERINO LIBERADOR DE LEVONORGESTREL (SIU-LNG): se ha utilizado con éxito para tratar la adenomiosis con el objetivo de reducir la pérdida de sangre menstrual y el dolor mediante una reducción del grosor de la zona de unión del miometrio y del volumen uterino total (139–141) (Tabla 2). La reducción de la pérdida de sangre menstrual se atribuye tanto al efecto directo del levonorgestrel sobre los focos de adenomiosis con decidualización como al aumento de la apoptosis en las glándulas endometriales y el estroma (142). La liberación local de levonorgestrel provocó atrofia y reducción de las lesiones adenomióticas a través de una regulación negativa de los receptores de estrógeno, impidiendo una mayor estimulación por parte de los estrógenos (143). Reduce los efectos secundarios causados por otros tratamientos orales, es un método alternativo eficaz y sencillo para el tratamiento del dolor pélvico crónico. Es un tratamiento costo efectivo, reversible y de largo plazo para mujeres con dolor pélvico asociado con adenomiosis, especialmente leve y moderadamente grave (144), lo que reduce la necesidad de intervenciones quirúrgicas. En un estudio, las mujeres tratadas con SIU-LNG durante 3 años hubo una satisfacción general del 72 %, con una disminución significativa y continua de la dismenorrea y el volumen uterino en comparación con el valor inicial (145). Aunque la reducción del dolor mejora con bastante rapidez, es posible que la reducción del volumen uterino no se produzca hasta 2 años después de la inserción (146).

- **ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS:** el uso en la adenomiosis está relacionada con la decidualización y posterior atrofia del endometrio, lo que reduce el dolor y el SUA (Tabla 2). De hecho, las pacientes con dismenorrea y menorragia pueden beneficiarse de la amenorrea resultante, que puede proporcionar alivio de los síntomas (147). Además, los AOC suprimen la expresión de aromatasa en el endometrio ectópico y en focos adenomióticos. A pesar del uso común, no existe suficiente evidencia científica que respalden su uso en el tratamiento farmacológico de la adenomiosis con AOC (79).
- **ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINE):** actualmente no se dispone de estudios específicos sobre el uso de AINE en la adenomiosis; son compuestos no

hormonales comúnmente utilizados como tratamiento sintomático para la dismenorrea y el sangrado abundante asociado con la adenomiosis (Tabla 2). Una revisión sistemática demostró que son eficaces para tratar el dolor menstrual, sin indicar qué fármaco es el más adecuado y seguro para este fin (148). Otra revisión sistemática informó que los AINE aunque son menos efectivos que el tratamiento hormonal o el ácido tranexámico, pueden usarse para reducir el sangrado menstrual, (149).

- **NUEVOS MEDICAMENTOS BAJO INVESTIGACIÓN:** A partir de nuevos hallazgos sobre los mecanismos patogénicos, se están desarrollando nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la adenomiosis, como Inhibidores de la aromatasa, Moduladores selectivos de los receptores de progesterona, Antagonistas de GnRH, Ácido valproico, Terapia antiplaquetaria (150).

EMBARAZO Y RESULTADOS OBSTETRICOS

La adenomiosis también se ha asociado con resultados obstétricos adversos, además de sus consecuencias sobre las tasas de embarazo y abortos espontáneos. En una revisión sistemática realizada por Maheshwari et al., se identificó un estudio que informó un mayor riesgo de parto prematuro (OR 1,84, IC 1,32–4,31) y ruptura prematura de membranas prematura (OR 1,98, IC 1,39– 3,15) en mujeres con adenomiosis. También describieron informes de ruptura o perforación uterina, atonía y hemorragia uterina, embarazo ectópico y agrandamiento rápido de la adenomiosis después de una hiperestimulación ovárica controlada (33).

ADENOMIOSIS E INFERTILIDAD

Aproximadamente, el 20% de los casos de adenomiosis afectan a mujeres menores de 40 años y el 80% tienen entre 40 y 50 años, cuando ya casi han terminado su actividad fértil. Estudios recientes muestran que la adenomiosis afecta negativamente a la fecundación in vitro, el embarazo y la tasa de nacidos vivos, además de aumentar el riesgo de aborto espontáneo.

Con el advenimiento de los diagnósticos no invasivos con RMI y TVUS, se ha reconocido mejor el papel de la adenomiosis en la infertilidad y el embarazo temprano (11,151).

Existe una preocupación potencial en la mayoría de los estudios informados para encontrar una asociación entre la adenomiosis y la infertilidad, comúnmente coexiste con otros procesos patológicos relacionados con la infertilidad, como la endometriosis, los pólipos o los leiomiomas. Se informa que la endometriosis ocurre en el 54-90% de los casos con adenomiosis (152). Por lo tanto, no podemos evitar el sesgo de que la causa de la infertilidad se debe a la endometriosis concurrente en lugar de la adenomiosis, porque la endometriosis es una condición bien conocida que causa infertilidad (153).

Sin embargo, un estudio con babuinos mostró una fuerte asociación entre la adenomiosis histológica y la infertilidad de por vida, incluso en los casos en que se excluyó la endometriosis coexistente (154). Esto fue confirmado en otro estudio de mujeres que recibieron embriones creados a través de la donación de ovocitos, la tasa de abortos espontáneos fue significativamente mayor en los grupos de mujeres que tenían adenomiosis sola en comparación con aquellas con endometriosis coexistente o controles (155). Un metanálisis reciente concluyó además que la adenomiosis tiene un efecto perjudicial sobre los resultados clínicos de la fertilización in vitro (156).

La adenomiosis produce una alteración en la función y receptividad endometrial dado el entorno inflamatorio que produce, favoreciendo a un alto estrés oxidativo, afectando la implantación y supervivencia de los embriones. Otros mecanismos propuestos están relacionados con el transporte uterotubárico anormal. Las anomalías intrauterinas, como los adenomiomas, pueden obstruir las trompas y distorsionar la cavidad uterina, lo que reduce las tasas de implantación. La destrucción de la arquitectura y la función normales

del miometrio también puede conducir a alteraciones del peristaltismo uterino y afectar el transporte de espermatozoides (97).

Los cambios asociados con la adenomiosis también pueden empeorar la receptividad endometrial. Esta se define como fenómenos fisiológicos, moleculares e histológicos que ocurren durante un período restringido del ciclo menstrual, lo que hace que el útero sea exclusivamente receptivo a la unión e implantación del blastocisto (la llamada ventana de implantación). Chiang et al. observó una dependencia comparable (157). Una JZ promedio superior a 7 mm se correlacionó con un mayor fracaso de la implantación (158). Es un hecho bien conocido que la inflamación crónica tiene un impacto negativo en la fertilidad (159,160). Se observó un aumento de la expresión de IL-1b y CRH (hormona liberadora de corticotrofina) en el endometrio eutópico (159). Además, los datos presentados mostraron diferencias en la inmunidad tanto celular como humoral en el endometrio eutópico de un útero adenomiótico en comparación con el control no afectado (161).

Aunque el mecanismo exacto de la relación entre la adenomiosis y la infertilidad aún no está claro, se han propuesto varios factores y se centran en cuatro vías: (i) anomalías intrauterinas y aumento del peristaltismo uterino que causan un transporte anómalo de espermatozoides en el útero y las trompas. La distorsión anatómica intrauterina causada por la hiperperistalsis uterina y la adhesión anexial inducida por la inflamación pueden bloquear los orificios de las trompas y afectar potencialmente la migración de espermatozoides y el transporte de embriones. Las ondas de contracción anómalas del miometrio dan lugar a un transporte anómalo de los espermatozoides a través de la cavidad uterina y también pueden provocar presión intrauterina (34,162). (ii) Metabolismo anormal de los esteroides endometriales, aumento de la respuesta inflamatoria y aumento del entorno de estrés oxidativo intrauterino que conduce a una función y receptividad endometriales alteradas. El aumento de la densidad de macrófagos (M) aumenta la respuesta inflamatoria del endometrio y la liberación de especies reactivas de oxígeno que se cree que son embriotóxicas (163). (iii) El deterioro de la implantación puede deberse a inflamación, falta de expresión adecuada de moléculas de adhesión (integrinas), expresión reducida de marcadores de implantación, como el factor inhibidor

de la leucemia (LIF) y función alterada del gen para el desarrollo embrionario (HOXA10) (164). (iv) La aparición de endometritis crónica (EC) resultante de una infección microbiana intrauterina puede estar asociada con un resultado de fertilidad negativo en mujeres con adenomiosis (165). A diferencia de las mujeres con endometriosis, aún no se ha demostrado que la adenomiosis tenga una influencia adversa sobre la función ovocitaria o la foliculogénesis (166).

El resultado negativo de la fertilidad en mujeres con adenomiosis podría deberse a la inflamación del tejido del endometrio y/o al efecto tóxico de los mediadores químicos liberados por diferentes células inmunitarias (124,167,168). Si estos mediadores químicos embriotóxicos se difunden a las células endometriales apicales, pueden causar daño estructural a las microvellosidades y a sus haces centrales de microtúbulos (169). Un estudio italiano demostró que la tasa de embarazo clínico, la tasa de implantación y la tasa de nacidos vivos no se ven afectadas en mujeres asintomáticas con adenomiosis, en comparación con grupos de mujeres sin adenomiosis en ciclos de FIV (170). Por otro lado, una revisión sistémica y un metanálisis centrados en el resultado de la FIV sugirieron que las mujeres con adenomiosis sintomática tienen una reducción del 28 % en la tasa de probabilidad de embarazo clínico (RR = 0,72; IC del 95 %, 0,55–0,95) y el doble aumento del riesgo de aborto espontáneo (RR = 2,12; IC del 95 %, 1,20–3,75). Estos hallazgos indican que las quejas de síntomas pueden estar asociadas con un vínculo causal entre la adenomiosis y la infertilidad. Además de otras bases mecánicas, como se mencionó anteriormente, las anomalías ultraestructurales de las microvellosidades y los microtúbulos en el endometrio apical en respuesta a la reacción inflamatoria del tejido pueden aclarar la posible asociación entre el resultado negativo de la fertilidad y la adenomiosis (figura 12) (171).

EMBARAZO ESPONTANEO. ABORTO ESPONTANEO

En la literatura que se describe, las tasas de aborto espontáneo en pacientes con adenomiosis aumentan constantemente. Vercellini et al. informó una tasa de aborto espontáneo del 31,9 % en pacientes con adenomiosis, en comparación con el 14,1 % en pacientes sin la afección (RR 2,12, IC 1,2–3,75) (171). Younes et al. informó de manera similar un cociente de probabilidades de 2,2 (IC 1,53-3,15) (156).

En cuanto a la fisiopatología del riesgo de RPL (pérdidas recurrentes de embarazo) en mujeres con adenomiosis, se han propuesto dos categorías. La primera, procesos inflamatorios que tienen lugar dentro del endometrio ectópico inducen alteraciones celulares y bioquímicas. La adenomiosis puede alterar la respuesta normal a la progesterona, al igual que ocurre en los casos de endometriosis, que suele estar asociada (172,173). Estos hallazgos incluyen resistencia a la progesterona, disminución de la isoforma B del receptor de progesterona (PR) (172) y defecto de metilación (174), participando en el deterioro de la decidualización (175). Algunos marcadores inflamatorios aumentan, como la IL-1b y la hormona liberadora de corticotropina (159), las células asesinas naturales (NK), los macrófagos (176) y un espectro de citocinas (177). Además, hay evidencia de que la adenomiosis induce una desregulación epigenética de los genes (178,179). La segunda categoría, la contractilidad uterina y el peristaltismo endometrial que se encuentran en la adenomiosis, pueden provocar trastornos de implantación y placentación profunda defectuosa y, a su vez, abortos espontáneos y RPL. Se ha sugerido que, la adenomiosis altera la peristalsis uterina normal al alterar la arquitectura miometrial normal y la función del útero (180).

En la mayoría de las mujeres con adenomiosis se encuentra engrosamiento de la zona de unión, las modificaciones celulares de esta capa muscular con la invasión de glándulas y estroma afectan la actividad peristáltica normal y se considera que participan en el posicionamiento adecuado del embrión en implantación. Se ha considerado que este último posiblemente altera las posibilidades de embarazo y la calidad de la placentación, lo que aumenta el riesgo de abortos espontáneos y RPL (181,182). Se cree que el hiperestrogenismo local amplifica aún más este fenómeno (183).

Una respuesta inflamatoria hiperactiva parece ser una vía común tanto en la adenomiosis como en la endometriosis. Este mecanismo postulado está respaldado por una mayor expresión de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral, IL1B, IL6 y CCL2 (MCP-1) en la adenomiosis o en el endometrio ectópico de pacientes con adenomiosis (159,177,184,185).

Por otro lado, los niveles locales o circulantes de otras citoquinas como IL10, IL23, IL25, IL31, IL33 e IL37 están disminuidos en pacientes con adenomiosis (175,186). Esta observación se interpretó como la presencia de un equilibrio inmunitario perturbado o un proceso de inmunotolerancia en pacientes con adenomiosis (186).

Esto se sugirió como un mecanismo para el fracaso de la implantación o la pérdida temprana del embarazo en pacientes con adenomiosis (35,61).

ADENOMIOSIS Y FERTILIZACION ASISTIDA DE ALTA COMPLEJIDAD

El efecto de la adenomiosis en el resultado del tratamiento de FIV/ICSI no está claro, hay un número limitado de pequeños estudios observacionales publicados que informan que no tienen efecto o tienen un peor resultado (187,188).

Los estudios que abordaron el efecto de la adenomiosis sobre la infertilidad informaron resultados en términos de tasas de embarazo clínico y tasas de aborto espontáneo después de la tecnología de reproducción asistida (TRA). En un metanálisis de Vercellini et al. de 1865 pacientes, las mujeres con adenomiosis tuvieron una reducción del 28 % en la probabilidad de embarazo clínico con TRA en comparación con las mujeres sin adenomiosis. Sus resultados mostraron que la tasa de embarazo clínico en mujeres con adenomiosis fue del 40,5 % en comparación con el 49,8 % en mujeres sin la afección (171). También notaron que el tratamiento con agonistas de GnRH antes de la FIV parecía ser beneficioso en mujeres con adenomiosis (156).

Un protocolo de estimulación largo tuvo mejores resultados en comparación con un protocolo de estimulación corto en la tasa de embarazo (43,3 % frente a 31,8 %, $P=0,0001$), nacidos vivos (43 % frente a 23,1 %, $P=0,005$) y aborto espontáneo (18,5 % frente a 31,1 %, $P <0,0001$) (189).

Los resultados de los estudios dedicados a la eficacia de las técnicas de reproducción asistida, como la fertilización in vitro y la transferencia de embriones (FIV-ET) y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), sobre las tasas de embarazo en pacientes con adenomiosis mostraron resultados contradictorios. Mijatovic et al. no observaron diferencias significativas en las tasas de embarazo clínico en pacientes con adenomiosis en mujeres infértiles con endometriosis comprobada que fueron tratadas previamente con agonistas de GnRH a largo plazo en comparación con los controles (188). Además, Thalluri y Tremellen notaron tasas de embarazo clínico estadísticamente significativamente más bajas en pacientes sometidas a FIV-ET con adenomiosis a pesar del protocolo de estimulación con GnRH (190). Por el contrario, Costello et al. no observó alteración de la fertilidad entre los pacientes con adenomiosis que recibieron GnRH durante la FIV-ICSI (191). Finalmente, Vercellini et al. publicaron un metanálisis que

confirma el efecto negativo de la adenomiosis en los resultados de la FIV-ICSI, lo que afecta la tasa de embarazo clínico e implantación y aumenta el riesgo de pérdida temprana del embarazo (171).

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo en el que se incluyeron pacientes con diversas causas de infertilidad sometidos a FIV/ICSI en IVFAustralia– East, entre enero de 2000 y junio de 2006 y a quienes se les realizó una ecografía pélvica transvaginal realizado por un centro diagnóstico de ultrasonido de tercer nivel (Warren and McNally Diagnostic Ultrasound Group, Royal Hospital for Women, Sydney, Australia) antes de embarcarse en su ciclo de tratamiento.

Los pacientes tenían sólo un ciclo de tratamiento FIV/ICSI incluido para este estudio. Todos los pacientes cumplían con los siguientes criterios de inclusión: (i) tener 42 años o menos en el momento de inicio del tratamiento de FIV/ICSI, (ii) infertilidad, (iii) cavidad uterina normal evaluada mediante ecografía, histerosalpingografía o histeroscopia, (iv) número de ciclos de FIV/ICSI estimulados en fresco 1, 2 o 3 (preferiblemente el ciclo número 1, y (v) protocolo de long down regulation. Los criterios de exclusión consistieron en: (i) ciclo de tratamiento de donante de ovocitos, (ii) mala respuesta conocida antes de comenzar el tratamiento, (ii) presencia de hidrosálpinx, (iv) presencia de endometriosis etapa cuatro (grave), y (v) antecedentes de miomectomía.

Las pacientes se dividieron en dos grupos según los hallazgos en una ecografía pélvica transvaginal previa al tratamiento inicial: el grupo A estaba formado por mujeres con adenomiosis y el grupo NA estaba formado por mujeres sin adenomiosis. La medida de resultado primaria fue la tasa de nacidos vivos por paciente (ciclo).

Se incluyeron en el análisis de datos un total de 201 pacientes (37 pacientes en el Grupo A, 164 pacientes en el grupo NA) sometidos a un único ciclo estimulado de FIV/ICSI. No hubo diferencia en la tasa de nacidos vivos por paciente (ciclo) entre los dos grupos con datos ajustados por regresión logística y sin procesar (29,7 % V 26,1 %; $p = 0,395$; OR 1,45 con IC del 95 % 0,61–3,43). No hubo otras diferencias en la respuesta ovárica, los parámetros embriológicos o los resultados clínicos entre los dos grupos.

A pesar de ser el estudio más grande publicado que informa sobre la adenomiosis y el resultado de la FIV/ICSI, el número de pacientes con adenomiosis aún era pequeño en comparación con los que no la tenían. La presencia de adenomiosis diagnosticada por ultrasonido transvaginal no afectó negativamente el resultado en mujeres sometidas a tratamiento de FIV/ICSI en nuestra unidad. Sin embargo, los resultados no son concluyentes y se requieren más estudios de cohortes prospectivos grandes y bien diseñados para confirmar nuestros hallazgos (191).

CONCLUSION

Han transcurrido más de ciento cincuenta años desde que la adenomiosis fue descrita por Von Rokitanski en 1860 y la mayor parte de la literatura aún afirma que la patogenia y la fisiopatología de la adenomiosis no está clara.

Se justifica la investigación futura para dilucidar los mecanismos moleculares que subyacen a los diferentes procesos patogénicos de la adenomiosis.

Por mucho tiempo ha sido considerada como una enfermedad de las multíparas hasta que se especuló sobre la posibilidad de que esta condición estuviera asociada con la infertilidad. La evidencia al momento ha favorecido esta hipótesis, y la adenomiosis parece estar asociada con menores tasas de embarazo, menores tasas de nacidos vivos, mayores tasas de aborto espontáneo y resultados obstétricos, de embarazo y neonatales adversos.

A pesar de las abundantes publicaciones, la falta de criterios histopatológicos estandarizados para el diagnóstico y el número variable de tejido histológico las muestras evaluadas por histerectomía van a la zaga de la información exacta sobre la verdadera incidencia de adenomiosis.

Tanto los tratamientos médicos como quirúrgicos de la adenomiosis parecen tener un efecto positivo en los resultados de fertilidad, lo que conduce a mejores tasas de embarazo y nacidos vivos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que las tasas de embarazo pueden estar sesgadas y no son suficientes para usarse únicamente como una medida objetiva de la infertilidad.

Se necesita más evidencia para establecer una asociación definida entre la adenomiosis y la infertilidad, y diseñar un protocolo estandarizado para el tratamiento de la adenomiosis cuando se busca un embarazo.

No existe un tratamiento específico para las pacientes con adenomiosis que desean conservar su útero o desean preservar la fertilidad. En ocasiones, se puede proponer un tratamiento combinado: laparoscopia, tratamiento con GnRH y fecundación in vitro.

Al comparar el tratamiento farmacológico y quirúrgico, el último parece ser más efectivo, pero algunos detalles no están claros, es decir, cuánto tiempo se debe retrasar el embarazo después del tratamiento y si el tratamiento hormonal después de la cirugía mejora el resultado de la fertilidad.

A pesar de muchos estudios sobre la patogenia de la infertilidad en la adenomiosis, sus resultados no se correlacionan con el tratamiento. Por lo tanto, es de gran importancia explorar nuevas estrategias de manejo más efectivas, seguras y menos invasivas en mujeres con infertilidad por adenomiosis.

Desafortunadamente, hay varios factores que dificultan la investigación de la relación entre la adenomiosis y la infertilidad: (i) la incidencia de la adenomiosis no se conoce correctamente, (ii) todavía faltan los criterios de diagnóstico universalmente aceptados para la adenomiosis, (iii) la adenomiosis a menudo coexiste con endometriosis y/o miomas uterinos.

Existe la necesidad de estudios prospectivos adecuadamente diseñados para mejorar el conocimiento de esta enfermedad polimórfica y en consecuencia, establecer estrategias terapéuticas más efectivas para evaluar la relación causa-efecto entre la adenomiosis y la infertilidad.

ANEXO

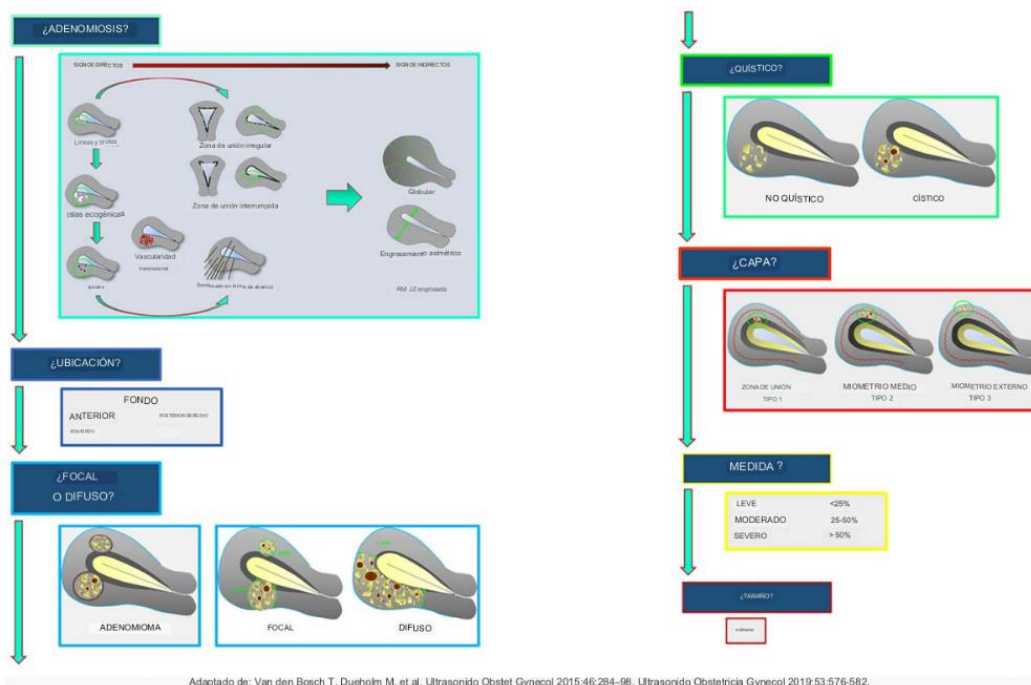


Figura 1 Sistema de notificación de hallazgos ecográficos de adenomiosis, teniendo en cuenta también la ubicación, el tipo, la capa afectada, la extensión y el tamaño de las lesiones adenomióticas. Adaptado de: Van den Bosch T, Dueholm M, et al. Ultrasonido Obstet Gynecol 2015;46:284-98 y adaptado de Van den Bosch T, de Bruijn AM, et al. Ultrasonido Obstet Gynecol 2019;53:576-582

Clasificación de la adenomiosis.		
Subtipo de adenomiosis	Definición	Cífra
Adenomiosis interna (Ai)		
Adenomiosis focal (Ai0)	Pequeño componente quístico intramiometrial localizado con o sin abultamiento de la ZJ (único o múltiple)	1A
Adenomiosis superficial (Ai1)	Componente quístico diminuto subendometrial diseminado sin hipertrofia JZ (simétrica o asimétrica)	1B, 1C
Adenomiosis difusa (Ai2)	Componente quístico diminuto intramiometrial diseminado con hipertrofia JZ (simétrica o asimétrica)	1D, 1E
Adenomiomas (Anuncio)		
Adenomioma sólido intramural (Ad1)	Lesión miometrial mal definida con pequeño componente quístico (hemorrágico o no)	1F
Adenomioma quístico intramural (Ad2)	Lesión miometrial mal definida con cavidad quística hemorrágica	1G
Adenomioma submucoso (Ad3)	Lesión miometrial mal definida con pequeño componente quístico y protrusión intracavitaria	1H
Adenomioma subseroso (Ad4)	Lesión miometrial subserosa mal definida con pequeño componente quístico	1I
Adenomiosis externa (Ae)		
Adenomiosis externa posterior (Ae1)	Masa miometrial posterior subserosa mal definida asociada con profundidad posterior endometriosis	1J
Adenomiosis externa anterior (Ae2)	Masa miometrial anterior subserosa mal definida asociada con profundidad anterior endometriosis	1K

Figura 2 Nota: asimétrica = afectación predominantemente diseminada por adenomiosis en una pared uterina; JZ = zona de unión; simétrica = afectación diseminada por adenomiosis en región anterior y pared posterior del útero.

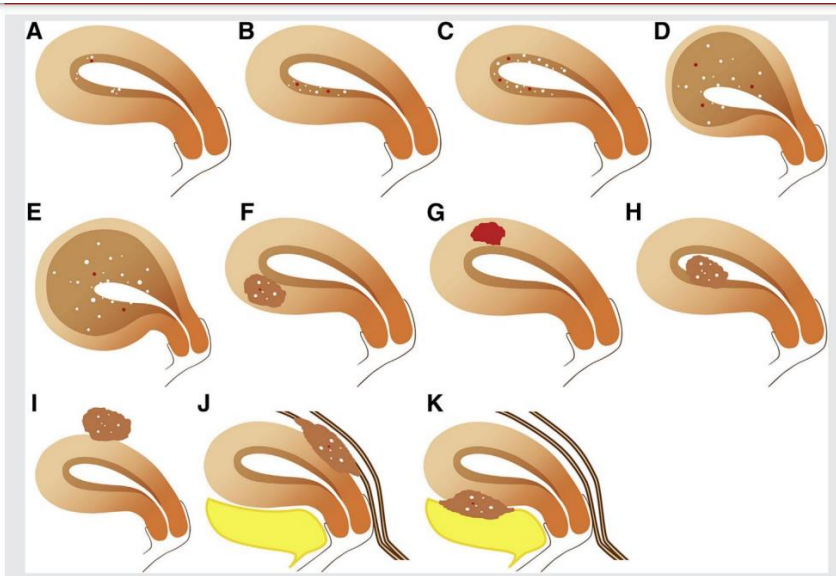
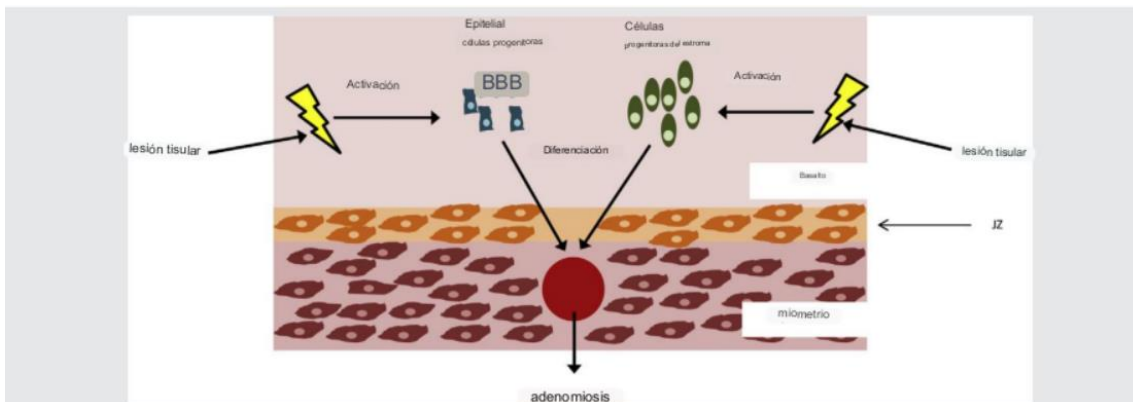


Figura 3 Clasificación de la adenomiosis por imágenes por resonancia magnética: diferentes morfologías y ubicaciones de los subtipos de adenomiosis, incluidas la adenomiosis interna, los adenomiomas y la adenomiosis externa. (A) La adenomiosis interna comprendía adenomiosis focal o multifocal, (B) adenomiosis superficial asimétrica o (C) simétrica, y (D) adenomiosis difusa asimétrica o (E) simétrica. Los adenomiomas están relacionados con el adenomioma intramural, (F) sólido o (G) quístico y (H) submucoso o (I) adenomioma subseroso. La adenomiosis externa está representada por (J) adenomiosis posterior y (K) anterior asociadas respectivamente con la endometriosis profunda posterior y anterior. (Modificado de Bazot [18]. Pathologie Mvometriale. Imagerie de la femme. Lavoisier; 2018).

FIGURA 4



Formación de novo de lesiones adenomióticas a partir de células madre endometriales y estromales después de una lesión tisular. Un microtrauma tisular de la JZ y del endometrio basal pueden conducir a una alteración anormal del nicho de las células madre lo que permite que su progenie en diferenciación se mueva hacia el miometrio, lo que posiblemente resulte en el establecimiento de adenomiosis. García Solar Fértil Esteril 2018

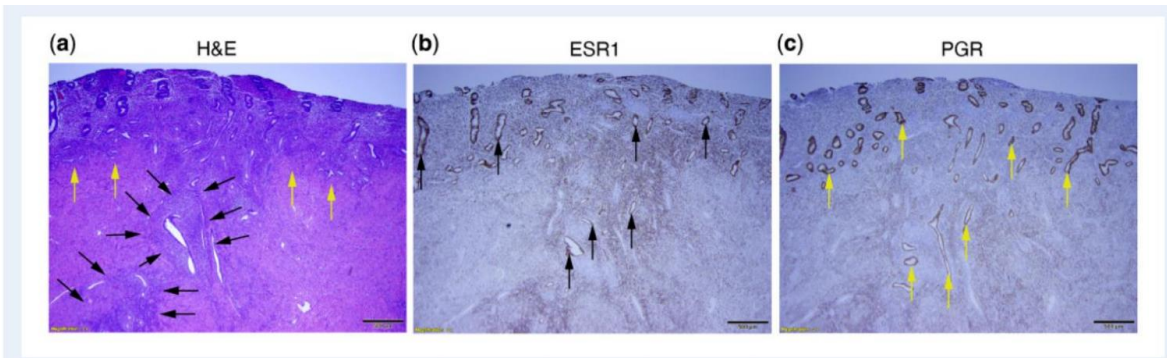


FIGURA 5 (A) Portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina (HE) que muestran degradación del endometrio funcional y endometrio basal intacto derivada de muestras de histerectomía de dos diferentes casos de adenomiosis durante la menstruación. (B) Tinción inmunohistoquímica de receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), Ki-67 (marcador de proliferación celular) y TdT- Células positivas con marcado final de mella con biotina y dUTP mediadas (TUNEL) en el endometrio funcional (fila superior) y endometrio basal (fila inferior) derivadas del mismo paciente con adenomiosis durante la menstruación. (C) Muestra los patrones de expresión inmunohistoquímica de ER, PR, índice Ki-67 e índice apoptótico en el endometrio funcional y basal durante la fase proliferativa y fase secretora del ciclo menstrual. Estas diapositivas fueron reproducidas con autorización del artículo de Khan et al. [17].

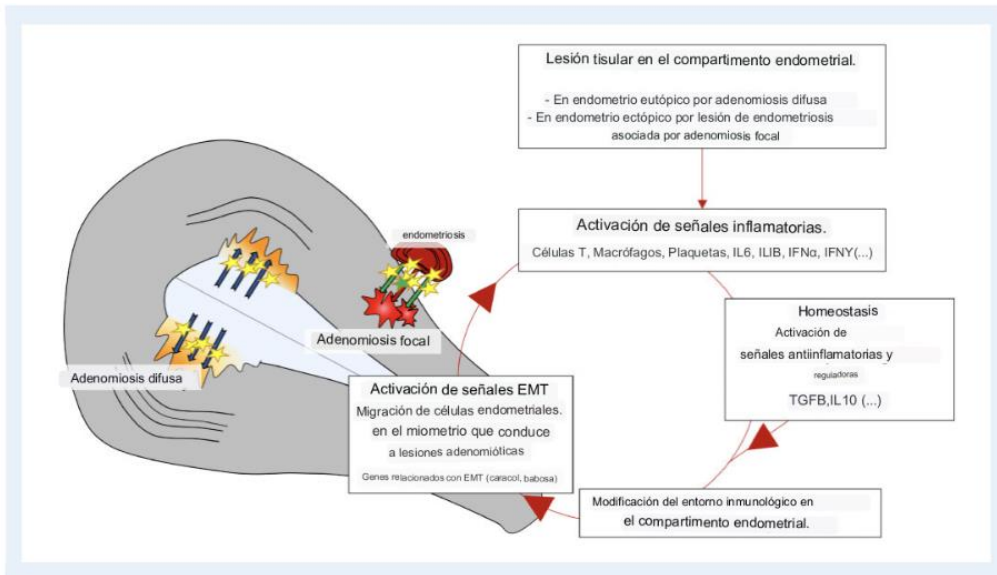
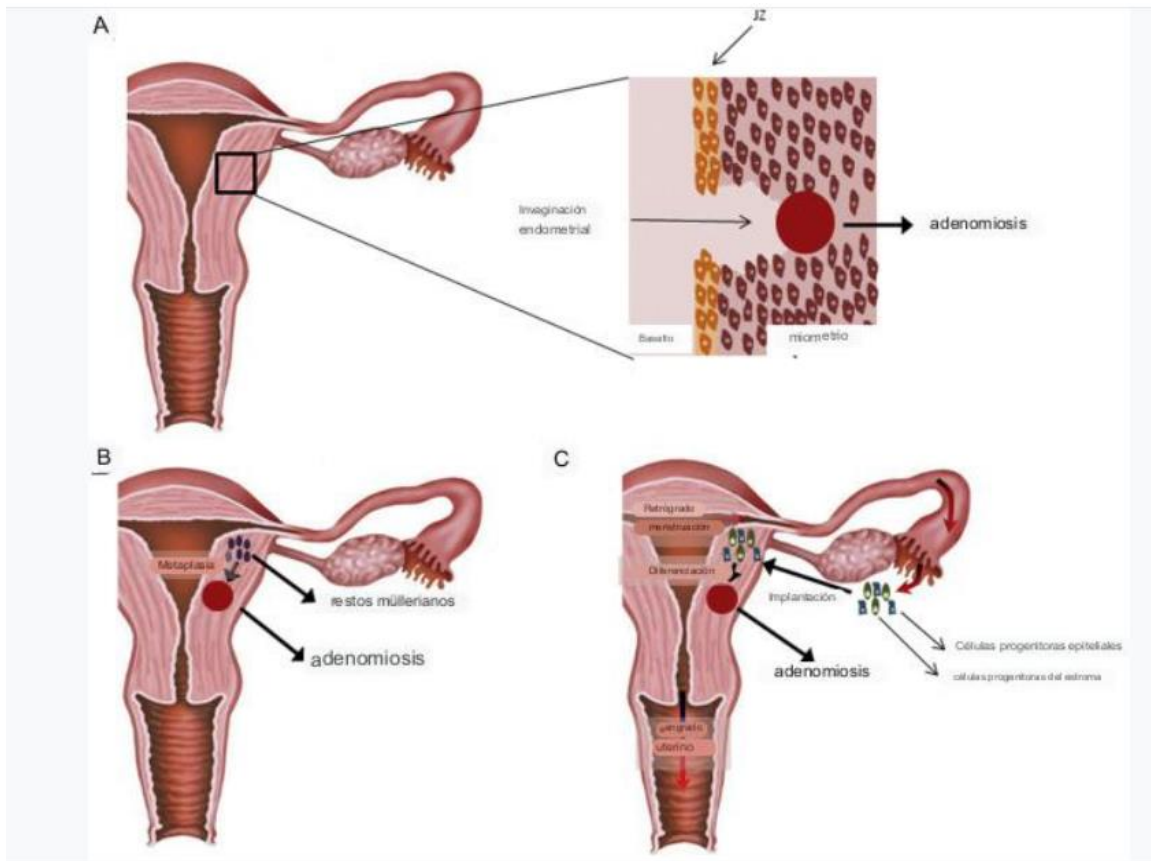


FIGURA 6 Se muestra una representación esquemática de la participación del sistema inmunológico en la fisiopatología de la adenomiosis. Como resultado de una lesión tisular en el compartimento endometrial (en el endometrio eutópico para la forma difusa de adenomiosis, o en el endometrio funcional ectópico (de endometriosis asociada) para la forma focal forma de adenomiosis, se producen cambios en el entorno inmunológico de las células endometriales (representadas por estrellas amarillas). Una representación de la adenomiosis difusa se indica en naranja. Las flechas de color azul oscuro representan la migración de células epiteliales a mesenquimales "desde el interior hacia el exterior". La dirección de la migración es desde el endometrio eutópico (azul claro) al miometrio (gris). La adenomiosis focal está indicada en rojo. La migración de células mesenquimales al epitelio "desde el exterior hacia el interior" está representada por flechas verdes. La dirección de la migración es desde el endometrio ectópico. de la lesión de endometriosis (en rojo oscuro) al miometrio (en gris).

FIGURA 7



Teorías sobre el origen de la adenomiosis. (A) Invaginación del endometrio basal en el miometrio, después de la activación del mecanismo TIAR (B,C). Formación de lesiones de novo, (B) después de metaplasia de restos embrionarios pluripotentes desplazados o (C) por diferenciación de células madre endometriales y estromales depositadas en el miometrio luego de menstruación retrógrada. García Solar Fértil Esteril 2018

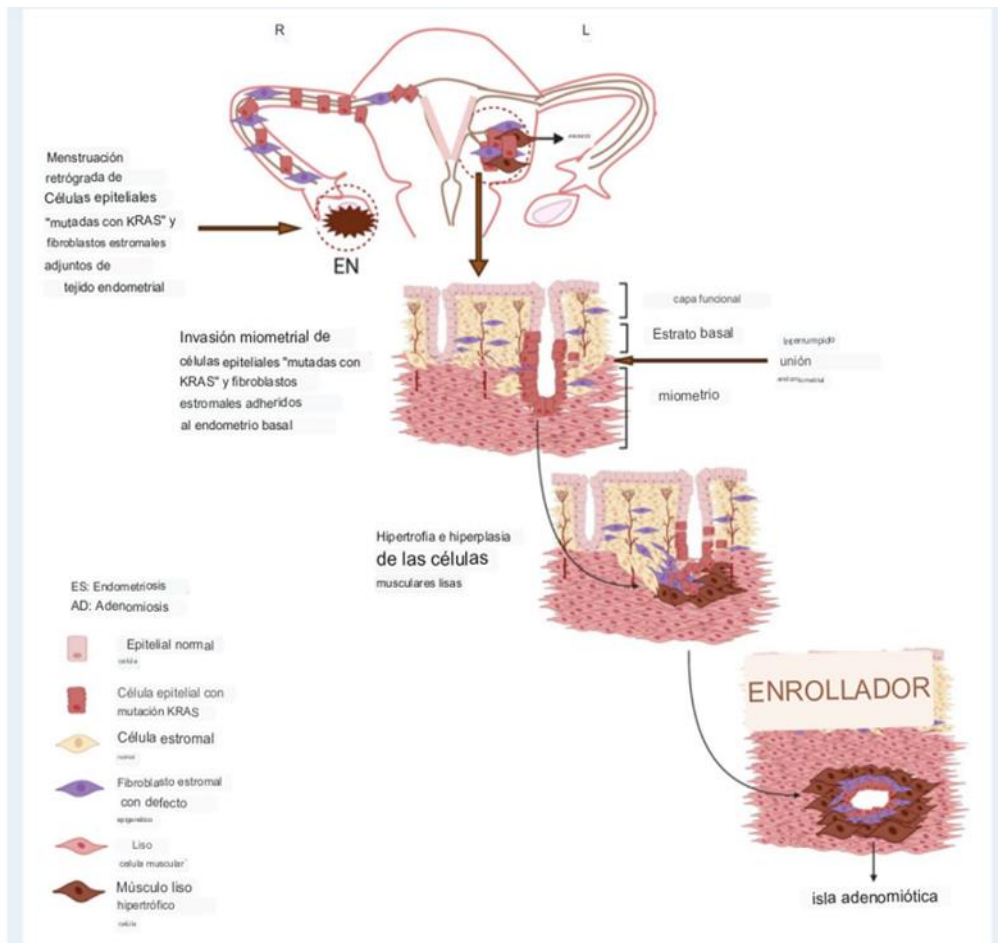


FIGURA 8 Fisiopatología de la adenomiosis respaldada por análisis histológicos y mutacionales combinados de tejidos adenomióticos y endometriales adyacentes. Mapeo de mutaciones conductoras idénticas que afectan principalmente al gen KRAS en las células epiteliales del endometrio basal y la adenomiosis adyacente sugiere firmemente que distintos clones celulares en criptas que se invaginan profundamente están atrapados en el tejido miometrial. Activando las mutaciones KRAS en estos clones confirieron ventajas de supervivencia y crecimiento, lo que llevó a su expansión hasta llegar a ser adenomiosis clínicamente reconocible.

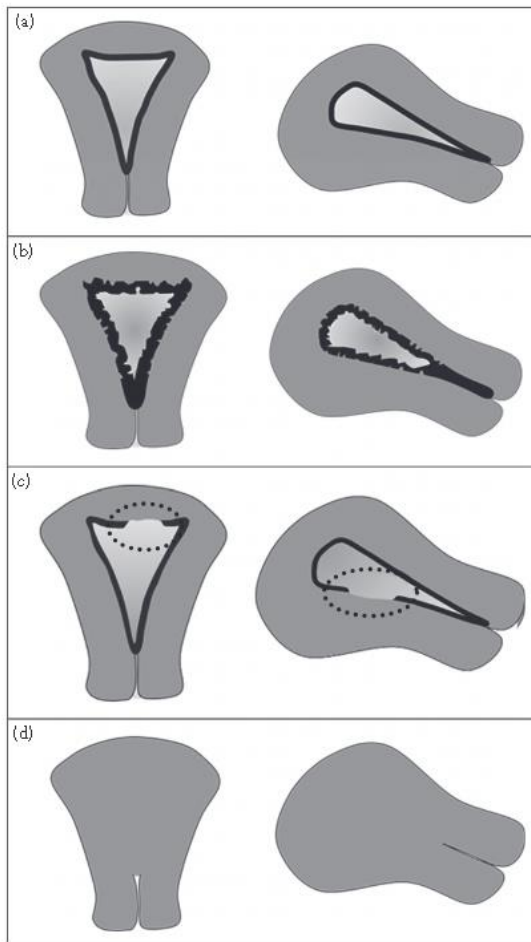


Figura 9. Dibujos esquemáticos que ilustran un patrón regular (a), irregular (b), interrumpida (c) y no visible (d) zona de unión mostrada en el plano coronal (izquierda) y en el plano sagital (derecha).

Tabla 1 Informe de la zona de unión (JZ) en el examen de ultrasonido

Estructura	Descripción	Medida
JZ*†	Regular, irregular, interrumpido, no visible, no evaluable. JZ/miometrio	Máximo (JZmax) y mínimo (JZmin) JZ espesor en mm o relación total espesor de pared†
JZ irregular o interrumpida †	Ubicación: anterior, posterior, fundus, lateral derecho, lateral izquierda o global†	Magnitud de la irregularidad: $(JZ_{\text{máx}}) - (JZ_{\text{mín}}) = JZ_{\text{dif}}$; grado de irregularidad: proporción (%) de JZ que es irregular ($< 50\%$ o $\geq 50\%$) †
JZ interrumpida †	Ubicación: anterior, posterior, fundus, lateral derecho, lateral izquierda o global†	interrupción de JZ: proporción (%) de JZ no visualizado ($< 50\%$ o $\geq 50\%$) †
Irregularidad en JZ †	Áreas quísticas, puntos hiperecogénicos, hiperecogénicos brotes y líneas (en cada ubicación) †	—

Las definiciones de los términos y sus cuantificaciones se describen en el texto y se ilustran con imágenes de ultrasonido y diagramas esquemáticos. *Ítems de importancia en la práctica clínica diaria. †Artículos de interés para fines de investigación.

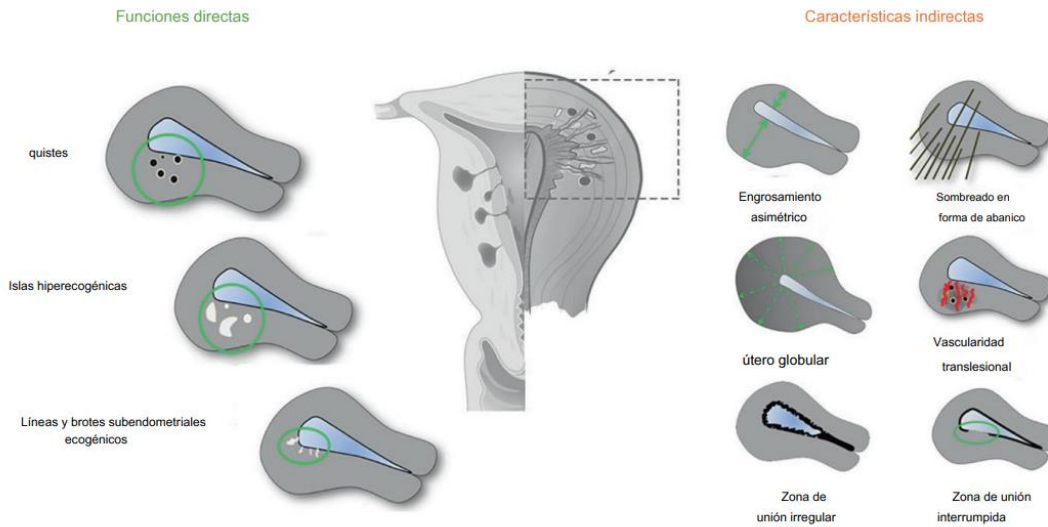
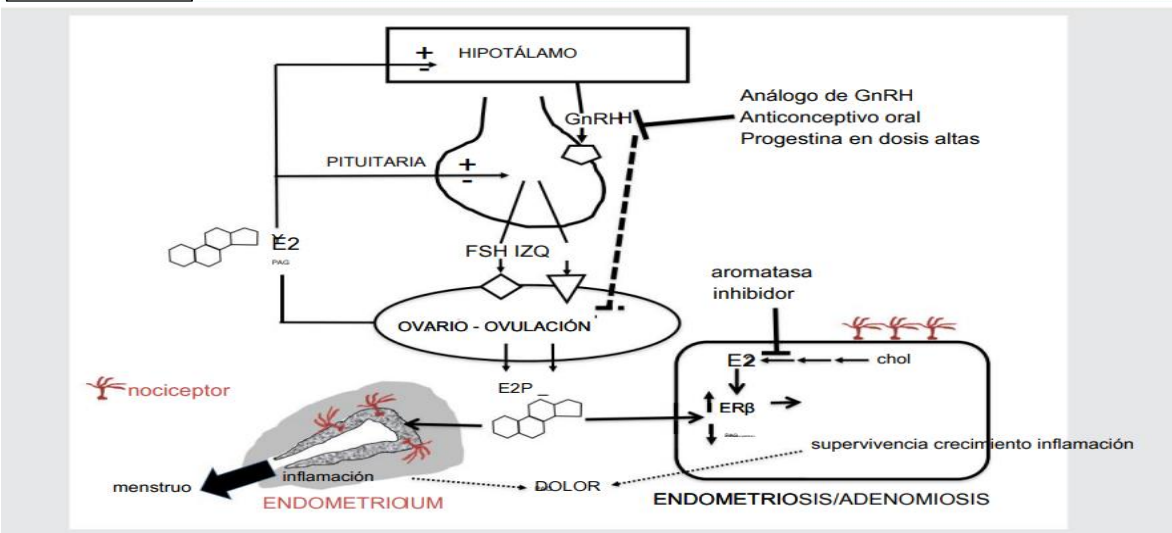


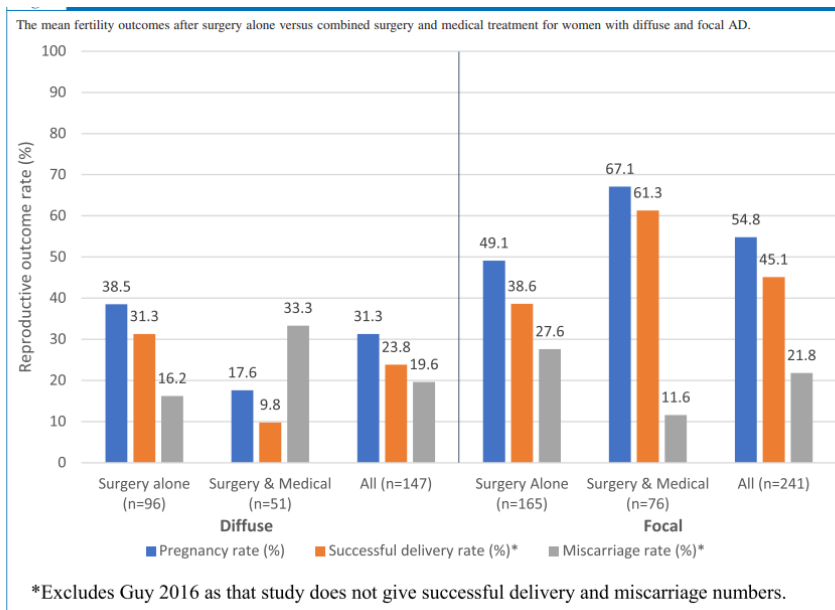
FIGURA 10 Representación esquemática de las características directas e indirectas de la Evaluación Sonográfica Morfológica del Útero (MUSA) de la adenomiosis uterina (no endometriosis) según el procedimiento Delphi modificado. Adaptado de Van den Bosch et al 6.

FIGURA 11



Los episodios recurrentes de menstruaciones ovulatorias son indispensables tanto para la endometriosis como para la adenomiosis. En el caso de la endometriosis, las células endometriales oligoclonales en un material menstrual retrogrado se implantan en las superficies peritoneales y los ovaros. Para la adenomiosis, la menstruación desencadena el atrapamiento de células endometriales oligoclonales que invaden el miometrio. Es por esto que la interrupción del proceso ovulatorio/menstrual es terapéutica para ambas condiciones. Además, la ovulación produce grandes cantidades de estradiol, que induce el proceso inflamatorio tanto en la endometriosis como en la adenomiosis. Bulun Endometriosis, adenomiosis y mecanismo. Fértil Estéril 2023.

CUADRO 1



CUADRO 2

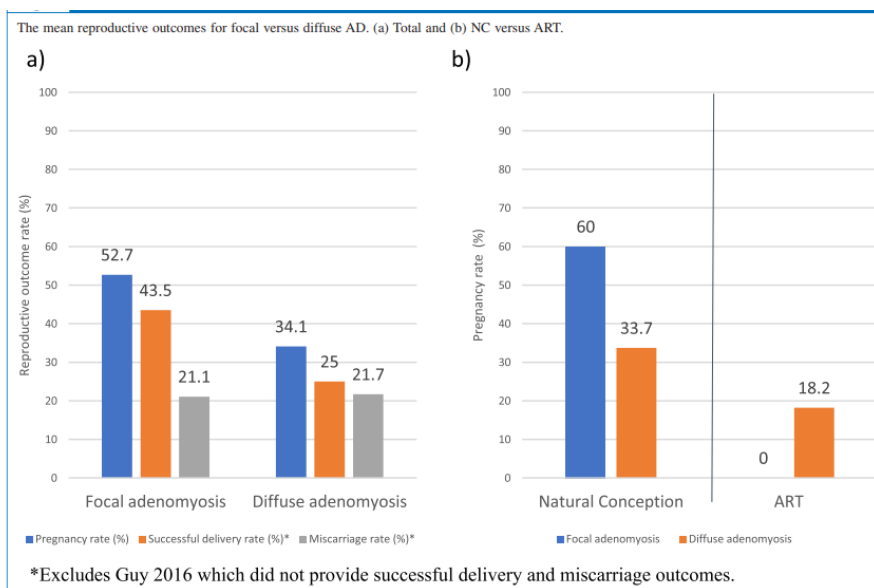


TABLA 2

Resumen de fármacos de uso común para la adenomiosis.

clase de compuesto	Mecanismos de acción	Efectos	Efectos secundarios
Análogos de GnRH	estado hipostrogénico Efecto antiproliferativo Aumento de la apoptosis	Reducción significativa del tamaño uterino, sangrado y dolor a corto plazo. Mejora de la tasa de embarazo en ciclos ART	Síntomas de la menopausia (es decir, síndrome vasomotor, densidad mineral ósea reducida, atrofia genital, inestabilidad del estado de ánimo) Considere la terapia complementaria para tratamientos prolongados.
Progestinas	Decidualización y luego atrofia del tejido endometrial. Hipoestrogenismo leve Efecto antiproliferativo Efecto antiinflamatorio	Reducción significativa del dolor y el sangrado.	Sangrado por disrupción
IUS-GNL	atrofia endometrial Acción local directa sobre adenomióticos focos	Reducción significativa de la pérdida menstrual, con aumento de hemoglobina, hematocrito y ferritina. Disminución del volumen uterino y síntomas de dolor.	Sangrado irregular amenorrea
AOC	Decidualización y posterior atrofia del endometrio.	Beneficiosa de la amenorrea resultante	Punteo Dolor de cabeza
AINE	Síntesis reducida de prostaglandinas.	Reducción del dolor y el sangrado.	Eventos tromboembólicos Efectos secundarios gastrointestinales

Nota: AOC ¼ de anticonceptivos orales combinados; Análogos de GnRH ¼ análogos de la hormona liberadora de gonadotropina; LNG-IUS ¼ sistema intrauterino liberador de levonorgestrel; AINE ¼ antiinflamatorios no esteroides.



FIGURA 12 Representa diferentes bases de mecanismos que se han propuesto y pueden estar involucradas en la aparición de resultados negativos de la fertilidad en mujeres con adenomiosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):511–21.
2. Ferenczy A. The pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update.* 1998;4(4):312–22.
3. Rokitansky K. Ueber uterusdruesen-neubildung. *Z Gesellschaft Aerzte Wien.* 1860;(16):577–581.
4. Von Recklinghausen F. Die Adenomyomata und Cystadenomata der Uterus und Tubenwandungtle.
5. Cullen. Adenomyoma of the Uterus. Philadelphia WBSanders. 1908;
6. Frankl O. Adenomyosis uteri. *Am J Obs Gynecol.* 1925;(10):680–4.
7. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus-revisited. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112(5):583–93.
8. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):449–63.
9. Bulun SE, Yildiz S, Adli M, Wei JJ. Adenomyosis pathogenesis: Insights from next-generation sequencing. *Hum Reprod Update.* 2021;27(6):1086–97.
10. Matalliotakis IM, Katsikis IK, Panidis DK. Adenomyosis: What is the impact on fertility? *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2005;17(3):261–4.
11. Devlieger R, D’Hooghe T, Timmerman D. Uterine adenomyosis in the infertility clinic. *Hum Reprod Update.* 2003;9(2):139–47.
12. Louis Henri H, D. C, D. D, J. S. Uterine adenomyoma associated with infertility: a report of three cases. *J Reprod Med.* 1988;33(3):331.
13. Silva PD, Perkins HE, Schauberger CW. Live birth after treatment of severe

adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* [Internet]. 1994;61(1):171–2. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)56471-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)56471-1)

14. Wang PH, Yang TS, Lee WL, Chao HT, Chang SP, Yuan CC. Treatment of infertile women with adenomyosis with a conservative microsurgical technique and a gonadotropin-releasing hormone agonist [4]. *Fertil Steril*. 2000;73(5):1061–2.
15. Wang CJ, Yuen LT, Chang SD, Lee CL, Soong YK. Use of laparoscopic cytoreductive surgery to treat infertile women with localized adenomyosis. *Fertil Steril*. 2006;86(2):462.e5-462.e8.
16. Graziano A, Lo Monte G, Piva I, Caserta D, Karner M, Engl B, et al. Diagnostic findings in adenomyosis: A pictorial review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(7):1146–54.
17. García-Solares J, Donnez J, Donnez O, Dolmans MM. Pathogenesis of uterine adenomyosis: invagination or metaplasia? *Fertil Steril* [Internet]. 2018;109(3):371–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.12.030>
18. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, Brockwell SE, Schocken M, Johnston JM. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril* [Internet]. 2009;91(1):201–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.11.025>
19. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: A need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2008;17(2):244–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)60201-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)60201-5)
20. Pistofidis G, Makrakis E, Koukoura O, Bardis N, Balinakos P, Anaf V. Distinct types of uterine adenomyosis based on laparoscopic and histologic criteria. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2014;41:113–8.

21. Chapron C, Vannuccini S, Santulli P, Abrão MS, Carmona F, Fraser IS, et al. Diagnosing adenomyosis: An integrated clinical and imaging approach. *Hum Reprod Update*. 2020;26(3):392–411.
22. Harmsen MJ, Van den Bosch T, de Leeuw RA, Dueholm M, Exacoustos C, Valentin L, et al. Consensus on revised definitions of Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) features of adenomyosis: results of modified Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2022;60(1):118–31.
23. Kunz G, Beil D, Huppert P, Noe M, Kissler S, Leyendecker G. Adenomyosis in endometriosis - Prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod*. 2005;20(8):2309–16.
24. Khan KN, Fujishita A, Kitajima M, Masuzaki H, Nakashima M, Kitawaki J. Biological differences between functionalis and basalis endometria in women with and without adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016;203:49–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.05.012>
25. Bazot M, Cortez A, Darai E, Rouger J, Chopier J, Antoine JM, et al. Ultrasonography compared with magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: Correlation with histopathology. *Hum Reprod*. 2001;16(11):2427–33.
26. Kishi Y, Suginami H, Kuramori R, Yabuta M, Suginami R, Taniguchi F. Four subtypes of adenomyosis assessed by magnetic resonance imaging and their specification. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2012;207(2):114.e1-114.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.06.027>
27. Bazot M, Daraï E. Role of transvaginal sonography and magnetic resonance imaging in the diagnosis of uterine adenomyosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;109(3):389–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.024>
28. Khan KN, Fujishita A, Koshiba A, Mori T, Kuroboshi H, Ogi H, et al. Biological differences between focal and diffuse adenomyosis and response to hormonal

treatment. *Reprod Biomed Online*. 2019;38(4):634–46.

29. Inoue S, Hirota Y, Ueno T, Fukui Y, Yoshida E, Hayashi T, et al. Uterine adenomyosis is an oligoclonal disorder associated with KRAS mutations. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-13708-y>
30. Huang Q, Liu X, Critchley H, Fu Z, Guo SW. How does the extent of fibrosis in adenomyosis lesions contribute to heavy menstrual bleeding? *Reprod Med Biol*. 2022;21(1):1–17.
31. Yeniel A, Cirpan T, Ulukius M, Ozbal A, Gundem G, Ozsener S, et al. Adenomyosis: Prevalence, risk factors, symptoms and clinical findings. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2007;34(3):163–7.
32. Gordts S, Grimbizis G, Campo R. Symptoms and classification of uterine adenomyosis, including the place of hysteroscopy in diagnosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;109(3):380-388.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.006>
33. Maheshwari A, Gurunath S, Fatima F, Bhattacharya S. Adenomyosis and subfertility: A systematic review of prevalence, diagnosis, treatment and fertility outcomes. *Hum Reprod Update*. 2012;18(4):374–92.
34. Harada T, Khine YM, Kaponis A, Nikellis T, Decavalas G, Taniguchi F. The Impact of Adenomyosis on Women’s Fertility. *Obstet Gynecol Surv*. 2016;71(9):557–68.
35. Li JJ, Chung JPW, Wang S, Li TC, Duan H. The Investigation and Management of Adenomyosis in Women Who Wish to Improve or Preserve Fertility. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
36. Ecker AM, Chamsy D, Austin RM, Guido RS, Lee TTM, Mansuria SM, et al. Use of Uterine Characteristics to Improve Fertility-Sparing Diagnosis of Adenomyosis. *J Gynecol Surg*. 2018;34(4):183–9.

37. Abu Hashim H, Elaraby S, Fouda AA, Rakhawy M El. The prevalence of adenomyosis in an infertile population: a cross-sectional study. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2020;40(6):842–50. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.02.011>
38. Puente JM, Fabris A, Patel J, Patel A, Cerrillo M, Requena A, et al. Adenomyosis in infertile women: Prevalence and the role of 3D ultrasound as a marker of severity of the disease. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2016;14(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-016-0185-6>
39. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, Panazza S, Bramante T, Crosignani PG. Surgery: Adenomyosis at hysterectomy: A study on frequency distribution and patient characteristics. *Hum Reprod*. 1995;10(5):1160–2.
40. Parazzini F, Paolo V, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Hum Reprod*. 1997;12(6):1275–9.
41. Azziz R. Adenomyosis: Current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1989;16(1):221–35.
42. Bergholt T, Eriksen L, Berendt N, Jacobsen M, Hertz JB. Prevalence and risk factors of adenomyosis at hysterectomy. *Hum Reprod*. 2001;16(11):2418–21.
43. Bird CC, McElin TW, Manalo-Estrella P. The elusive adenomyosis of the uterus—revisited. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;112(5):583–93. *Am J Obstet Gynecol*. 1972;112(5):583–93.
44. Templeman C, Marshall SF, Ursin G, Horn-Ross PL, Clarke CA, Allen M, et al. Adenomyosis and endometriosis in the California Teachers Study. *Fertil Steril*. 2008;90(2):415–24.
45. Shafrir AL, Farland L V., Shah DK, Harris HR, Kvaskoff M, Zondervan K, et al. Risk for and consequences of endometriosis: A critical epidemiologic review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;51(July):1–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.06.001>

46. Jean-Baptiste H, Tetrokalashvili M, Williams T, Fogel J, Hsu CD. Characteristics associated with postoperative diagnosis of adenomyosis or combined adenomyosis with fibroids. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2013;122(2):112–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2013.03.009>
47. Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Daguati R, Abbiati A, Fedele L. Adenomyosis: epidemiological factors. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):465–77.
48. Taran FA, Stewart EA, Brucker S. Adenomyosis: Epidemiology, risk factors, clinical phenotype and surgical and interventional alternatives to hysterectomy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2013;73(9):924–31.
49. Andrei Taran F, Wallwiener M, Kabashi D, Rothmund R, Rall K, Kraemer B, et al. Clinical characteristics indicating adenomyosis at the time of hysterectomy: A retrospective study in 291 patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;285(6):1571–6.
50. Dada OA, Laditan AAO. Circulating hormonal levels during prolonged lactational amenorrhea. *Clin Chim Acta*. 1982;123(3):287–92.
51. Parazzini F, Mais V, Cipriani S, Busacca M, Venturini P. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Results from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;143(2):103–6.
52. Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson M. Pregnancy and lactation confer reversible bone loss in humans. *Osteoporos Int*. 2001;12(10):828–34.
53. Curtis KM, Hillis SD, Marchbanks PA, Peterson HB. Disruption of the endometrial-myometrial border during pregnancy as a risk factor for adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002;187(3):543–4.
54. Panganamamula UR, Harmanli OH, Isik-Akbay EF, Grotegut CA, Dandolu V, Gaughan JP. Is prior uterine surgery a risk factor for adenomyosis? *Obstet Gynecol*. 2004;104(5):1034–8.

55. Cohen I, Beyth Y, Shapira J, Tepper R, Fishman A, Cordoba M, et al. High frequency of adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen. *Gynecol Obstet Invest.* 1997;44(3):200–5.
56. Varras M, Polyzos D, Akrivis. Effects of tamoxifen on the human female genital tract: Review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2003;24(3–4):258–68.
57. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: Tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(4):529–38.
58. Kimura F, Takahashi K, Takebayashi K, Fujiwara M, Kita N, Noda Y, et al. Concomitant treatment of severe uterine adenomyosis in a premenopausal woman with an aromatase inhibitor and a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril.* 2007;87(6):1468.e9-1468.e12.
59. Habiba M, Benagiano G. The endometrium in adenomyosis. *Uterine Adenomyosis.* 2012;103–22.
60. Garavaglia E, Audrey S, Annalisa I, Stefano F, Iacopo T, Laura C, et al. Adenomyosis and its impact on women fertility. *Iran J Reprod Med.* 2015;13(6):327–36.
61. Yen CF, Huang SJ, Lee CL, Wang HS, Liao SK. Molecular Characteristics of the Endometrium in Uterine Adenomyosis and Its Biochemical Microenvironment. *Reprod Sci.* 2017;24(10):1346–61.
62. Leyendecker G, Wildt L, Leyendecker G. A new concept of endometriosis and adenomyosis: Tissue injury and repair (TIAR). *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2011;5(2):125–42.
63. Brosens JJ, Nandita S de M, Fred BG. Uterine junctional zone:Function and Disease. *Lancet.* 1995;346:558–60.
64. Zhang Y, Zhou L, Li TC, Duan H, Yu P, Wang HY. Ultrastructural features of endometrial-myometrial interface and its alteration in adenomyosis. *Int J Clin Exp*

Pathol. 2014;7(4):1469–77.

65. Mallampati G, Hricak H, Alpers C, Crooks LE, Sheldon PE. Magnetic Imaging Pelvis: Resonance of the Female Experience. *AJR Am J Roentgenol.* 1983;141(12):1119–28.
66. Naftalin J, Jurkovic D. The endometrial-myometrial junction: A fresh look at a busy crossing. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):1–11.
67. Kitawaki J, Noguchi T, Amatsu T, Maeda K, Tsukamoto K, Yamamoto T, et al. Expression of aromatase cytochrome P450 protein and messenger ribonucleic acid in human endometriotic and adenomyotic tissues but not in normal endometrium. *Biol Reprod.* 1997;57(3):514–9.
68. Kitawaki J, Koshihara H, Ishihara H, Kusuki I, Tsukamoto K, Honjo H. Progesterone induction of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 during the secretory phase occurs in the endometrium of estrogen-dependent benign diseases but not in normal endometrium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(9):3292–6.
69. Shaked S, Jaffa AJ, Grisaru D, Elad D. Uterine peristalsis-induced stresses within the uterine wall may sprout adenomyosis. *Biomech Model Mechanobiol.* 2015;14(3):437–44.
70. Ugwumadu A. Tamoxifen induced adenomyosis and adenomyomatous endometrial polyp. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1993;100(4):386–8.
71. Cohen I, Beyth Y, Tepper R, Figer A, Shapira J, Cordoba M, et al. Adenomyosis in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen: A new entity? Vol. 58, *Gynecologic Oncology.* 1995. p. 86–91.
72. Serdar E, Bulun MD. Mechanism of Disease Endometriosis. *N Engl J Med.* 2009;(360):268–79.
73. Yamamoto T, Noguchi T, Tamura T, Kitawaki J, Okada H. Evidence for estrogen synthesis in adenomyotic tissues. *Am J Obstet Gynecol* [Internet].

1993;169(3):734–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(93\)90654-2](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(93)90654-2)

74. Fang Z, Yang S, Gurates B, Tamura M, Simpson E, Evans D, et al. Genetic or enzymatic disruption of aromatase inhibits the growth of ectopic uterine tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(7):3460–6.
75. Pavone ME, Bulun SE. Aromatase inhibitors for the treatment of endometriosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2012;98(6):1370–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2012.08.053>
76. Vierikko P, Kauppila A, Ronnberg L, Vihko R. Steroidal regulation of endometriosis tissue: Lack of induction of 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase activity by progesterone, medroxyprogesterone acetate, or danazol. *Fertil Steril.* 1985;43(2):218–24.
77. Casey ML, MacDonald PC, Andersson S. 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2: Chromosomal assignment and progestin regulation of gene expression in human endometrium. *J Clin Invest.* 1994;94(5):2135–41.
78. K Z, K T, H S, T S, N M, S A, et al. Deficient 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 expression in endometriosis: failure to metabolize 17beta-estradiol. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(12):4474–80.
79. Maia H, Casoy J, Correia T, Freitas L, Pimentel K, Athayde C, et al. Effect of the menstrual cycle and oral contraceptives on aromatase and cyclooxygenase-2 expression in adenomyosis. *Gynecol Endocrinol.* 2006;22(10):547–51.
80. Vannuccini S, Tosti C, Carmona F, Huang SJ, Chapron C, Guo SW, et al. Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2017;35(5):592–601. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.016>
81. Sobel V, Zhu YS, Imperato-McGinley J. Fetal hormones and sexual differentiation. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31(4):837–56.

82. Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F, Brion P, Da Costa Ferreira N. Stereometric evaluation of peritoneal endometriosis and endometriotic nodules of the rectovaginal septum. *Hum Reprod.* 1996;11(1):224–8.
83. Donnez J, Nisolle M, Gillerot S, Smets M, Bassil S, Casanas-Roux F. Recto vaginal septum adenomyotic nodules: A series of 500 cases. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 1997;104(9):1014–8.
84. Chan RWS, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. *Biol Reprod.* 2004;70(6):1738–50.
85. Gargett CE. Uterine stem cells: What is the evidence? *Hum Reprod Update.* 2007;13(1):87–101.
86. Okulicz WC, Ace CI, Scarrell R. Zonal changes in proliferation in the rhesus endometrium during the late secretory phase and menses. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1997;214(2):132–8.
87. Taylor HS, Osteen KG, Bruner-Tran KL, Lockwood CJ, Krikun G, Sokalska A, et al. Novel therapies targeting endometriosis. *Reprod Sci.* 2011;18(9):814–23.
88. Du H, Taylor HS. Reviews: Stem cells and female reproduction. *Reprod Sci.* 2009;16(2):126–39.
89. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G, Mall G. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod.* 2002;17(10):2725–36.
90. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev.* 2019;40(4):1048–79.
91. McCormick F. KRAS as a therapeutic target. *Clin Cancer Res.* 2015;21(8):1797–801.
92. Porru M, Pompili L, Caruso C, Biroccio A, Leonetti C. Targeting kras in metastatic colorectal cancer: Current strategies and emerging opportunities. *J Exp Clin Cancer Res.* 2018;37(1):1–10.

93. Suda K, Nakaoka H, Yoshihara K, Ishiguro T, Tamura R, Mori Y, et al. Clonal Expansion and Diversification of Cancer-Associated Mutations in Endometriosis and Normal Endometrium. *Cell Rep* [Internet]. 2018;24(7):1777–89. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.037>
94. Anglesio MS, Papadopoulos N, Ayhan A, Nazeran TM, Noë M, Horlings HM, et al. Cancer-Associated Mutations in Endometriosis without Cancer. *N Engl J Med*. 2017;376(19):1835–48.
95. Moore L, Leongamornlert D, Coorens THH, Sanders MA, Ellis P, Dentro SC, et al. The mutational landscape of normal human endometrial epithelium. *Nature* [Internet]. 2020;580(7805):640–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2214-z>
96. Reinhold C, McCarthy S, Bret PM, Mehio A, Atri M, Zakarian R, et al. Diffuse adenomyosis: Comparison of endovaginal US and MR imaging with histopathologic correlation. *Radiology*. 1996;199(1):151–8.
97. Dueholm M, Lundorf E. Transvaginal ultrasound or MRI for diagnosis of adenomyosis. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007;19(6):505–12.
98. Tellum T, Nygaard S, Lieng M. Noninvasive Diagnosis of Adenomyosis: A Structured Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy in Imaging. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2020;27(2):408-418.e3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.11.001>
99. De Bruijn, A.M.; van den Bosch, T.; de Leeuw, R.A.; Dueholm, M.; Exacoustos, C.; Valentin, L.; Bourne, T.; Timmerman, D.; Huirne JA. A sonographic classification and reporting system for diagnosing adenomyosis. *Ultrasound Obs Gynecol*. 2019;(53):151.
100. Di Spiezio Sardo A, Calagna G, Santangelo F, Zizolfi B, Tanos V, Perino A, et al. The Role of Hysteroscopy in the Diagnosis and Treatment of Adenomyosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017.

101. Khandeparkar MS, Jalkote S, Panpalia M, Nellore S, Mehta T, Ganesan K, et al. High-resolution magnetic resonance imaging in the detection of subtle nuances of uterine adenomyosis in infertility. *Glob Reprod Heal*. 2018;3(3):e14–e14.
102. Taylor HS, Giudice LC, Lessey BA, Abrao MS, Kotarski J, Archer DF, et al. Treatment of Endometriosis-Associated Pain with Elagolix, an Oral GnRH Antagonist. *N Engl J Med*. 2017;377(1):28–40.
103. Giudice LC, As-Sanie S, Arjona Ferreira JC, Becker CM, Abrao MS, Lessey BA, et al. Once daily oral relugolix combination therapy versus placebo in patients with endometriosis-associated pain: two replicate phase 3, randomised, double-blind, studies (SPIRIT 1 and 2). *Lancet [Internet]*. 2022;399(10343):2267–79. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00622-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00622-5)
104. Kho Kimberly, Joseph C, Lisa H. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Adenomyosis. *Gynecol Gynecol*. 2021;(326):177–8.
105. Yu O, Schulze-Rath R, Grafton J, Hansen K, Scholes D, Reed SD. Adenomyosis incidence, prevalence and treatment: United States population-based study 2006–2015. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 2020;223(1):94.e1-94.e10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2020.01.016>
106. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril [Internet]*. 2014;101(2):472-487.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.025>
107. Tan J, Moriarty S, Taskin O, Allaire C, Williams C, Yong P, et al. Reproductive Outcomes after Fertility-Sparing Surgery for Focal and Diffuse Adenomyosis: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol [Internet]*. 2018;25(4):608–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2017.12.020>
108. Al Jama FE. Management of adenomyosis in subfertile women and pregnancy outcome. *Oman Med J*. 2011;26(3):178–81.
109. Tamura H, Kishi H, Kitade M, Asai-Sato M, Tanaka A, Murakami T, et al. Clinical

- outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan. *Reprod Med Biol.* 2017;16(3):276–82.
110. Rajuddin, Jacob TZ. Management of adenomyosis in infertile women: Comparison between laparotomic resection and administration of aromatase inhibitor (Experience in 55 cases). *Med J Indones.* 2006;15(1):18–23.
 111. Guy MM, Ying WZ, Yan WX, Hui FZ, Hai WX, Ping LY, et al. Effectiveness of treatment for infertility using clinical investigation of laparoscopy cytoreductive surgery combined with gestrinone in adenomyosis. *Gynecol Surg* [Internet]. 2016;13(4):451–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10397-016-0966-0>
 112. Wang PH, Fuh JL, Chao HT, Liu WM, Cheng MH, Chao KC. Is the surgical approach beneficial to subfertile women with symptomatic extensive adenomyosis? *J Obstet Gynaecol Res.* 2009;35(3):495–502.
 113. Van Praagh I. Conservative surgical treatment for adenomyosis uteri in young women: local excision and metroplasty. *Can Med Assoc J.* 1965;93(22):1174–5.
 114. Osada H. Uterine adenomyosis and adenomyoma: the surgical approach. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;109(3):406–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.032>
 115. Busca A, Parra-Herran C. The role of pathologic evaluation of endometrial ablation resections in predicting ablation failure and adenomyosis in hysterectomy. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2016;212(9):778–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.prp.2016.06.007>
 116. Stanekova V, Woodman RJ, Tremellen K. The rate of euploid miscarriage is increased in the setting of adenomyosis. *Hum Reprod Open.* 2018;2018(3):1–8.
 117. de Bruijn AM, Smink M, Lohle PNM, Huirne JAF, Twisk JWR, Wong C, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Adenomyosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Vasc Interv Radiol.* 2017;28(12):1629-1642.e1.

118. Otsubo Y, Nishida M, Arai Y, Ichikawa R, Taneichi A, Sakanaka M. Association of uterine wall thickness with pregnancy outcome following uterine-sparing surgery for diffuse uterine adenomyosis. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2016;56(1):88–91.
119. Younes G, Tulandi T. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: A Systematic Review. *J Minim Invasive Gynecol* [Internet]. 2018;25(2):265–76. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmig.2017.07.014>
120. Fedele L, Bianchi S, Frontino G. Hormonal treatments for adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008;22(2):333–9.
121. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: A systematic review of medical treatment. *Gynecol Endocrinol*. 2016;32(9):696–700.
122. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Nakashima M, Ishimaru T, et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Hum Reprod*. 2010;25(11):2878–90.
123. Ishihara H, Kitawaki J, Kado N, Koshihara H, Fushiki S, Honjo H. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertil Steril*. 2003;79(3 SUPPL. 1):735–42.
124. Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, Fujishita A, Sekine I, Ishimaru T, et al. Changes in tissue inflammation, angiogenesis and apoptosis in endometriosis, adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Hum Reprod*. 2010;25(3):642–53.
125. Kamada Y, Nakatsuka M, Asagiri K, Noguchi S, Habara T, Takata M, et al. GnRH agonist-suppressed expression of nitric oxide synthases and generation of peroxynitrite in adenomyosis. *Hum Reprod*. 2000;15(12):2512–9.
126. D, Grow, R F. Treatment of adenomyosis with long-term GnRH analogues: a case report. *Obstet Gynecol*. 1991;78(3):538–9.

127. Nelson JR, Corson SL. Long-term management of adenomyosis with a gonadotropin-releasing hormone agonist: A case report. *Fertil Steril* [Internet]. 1993;59(2):441–3. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55704-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55704-5)
128. Xie M, Yu H, Zhang X, Wang W, Ren Y. Elasticity of adenomyosis is increased after GnRHa therapy and is associated with spontaneous pregnancy in infertile patents. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* [Internet]. 2019;48(10):849–53. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2019.05.003>
129. Shiina T, Nightingale KR, Palmeri ML, Hall TJ, Bamber JC, Barr RG, et al. WFUMB guidelines and recommendations for clinical use of ultrasound elastography: Part 1: Basic principles and terminology. *Ultrasound Med Biol*. 2015;41(5):1126–47.
130. Muneyyirci-Delale O, Archer DF, Owens CD, Barnhart KT, Bradley LD, Feinberg E, et al. Efficacy and safety of elagolix with add-back therapy in women with uterine fibroids and coexisting adenomyosis. *F S Reports*. 2021 Sep 1;2(3):338–46.
131. Lauersen NH, Wilson KH, Birnbaum S. Danazol: An antigonadotropic agent in the treatment of pelvic endometriosis. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1975;123(7):742–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(75\)90499-8](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(75)90499-8)
132. Barbieri RL, Ryan KJ. Danazol: Endocrine pharmacology and therapeutic applications. *Am J Obstet Gynecol*. 1981;141(4):453–63.
133. Ueki K, Kumagai K, Yamashita H, Li ZL, Ueki M, Otsuki Y. Expression of apoptosis-related proteins in adenomyotic uteri treated with danazol and GnRH agonists. *Int J Gynecol Pathol*. 2004;23(3):248–58.
134. Igarashi M. A New Therapy for Pelvic Endometriosis and Uterine Adenomyosis: Local Effect of Vaginal and Intrauterine Danazol Application. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol*. 1990;16(1):1–12.
135. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, Takeuchi T, Mita S, Imada K, et al. Dienogest is

a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*. 2008;73(2):222–31.

136. Yamanaka A, Kimura F, Kishi Y, Takahashi K, Suginami H, Shimizu Y, et al. Progesterone and synthetic progestin, dienogest, induce apoptosis of human primary cultures of adenomyotic stromal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;179:170–4.
137. Takeuchi A, Koga K, Miyashita M, Makabe T, Sue F, Harada M, et al. Dienogest reduces proliferation, NGF expression and nerve fiber density in human adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016;207(2016):157–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.10.053>
138. Fawzy M, Mesbah Y. Comparison of dienogest versus triptorelin acetate in premenopausal women with adenomyosis: a prospective clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;292(6):1267–71.
139. Fraser IS. Non-contraceptive health benefits of intrauterine hormonal systems. *Contraception* [Internet]. 2010;82(5):396–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2010.05.005>
140. Sabbioni L, Petraglia F, Luisi S. Non-contraceptive benefits of intrauterine levonorgestrel administration: why not? *Gynecol Endocrinol*. 2017;33(11):822–9.
141. Fedele L, Portuese A, Bianchi S, Dorta M, Raffaelli R. Treatment of adenomyosis-associated menorrhagia with a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril*. 1997;68(3):426–9.
142. Maruo T, Laoag-Fernandez JB, Pakarinen P, Murakoshi H, Spitz IM, Johansson E. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium. *Hum Reprod*. 2001;16(10):2103–8.
143. Critchley HOD, Wang H, Kelly RW, Gebbie AE, Glasier AF. Progestin receptor isoforms and prostaglandin dehydrogenase in the endometrium of women using a

- levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod.* 1998;13(5):1210–7.
144. Radzinsky VE, Khamoshina MB, Nosenko EN, Dukhin AO, Sojunov MA, Orazmuradov AA, et al. Treatment strategies for pelvic pain associated with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(October):19–22.
 145. Sheng J, Zhang WY, Zhang JP, Lu D. The LNG-IUS study on adenomyosis: a 3-year follow-up study on the efficacy and side effects of the use of levonorgestrel intrauterine system for the treatment of dysmenorrhea associated with adenomyosis. *Contraception* [Internet]. 2009;79(3):189–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.contraception.2008.11.004>
 146. Cho SH, Nam A, Kim HY, Chay DB, Park KH, Cho DJ, et al. Clinical effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in patients with adenomyosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(4):373.e1-373.e7.
 147. Schindler AE. Non-contraceptive use of hormonal contraceptives. *Gynecol Endocrinol.* 2008;24(5):235–6.
 148. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7).
 149. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2019(9).
 150. Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, Sorbi F, Petraglia F. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2018;109(3):398–405. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.013>
 151. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sorensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril.* 2001;76(3):588–94.
 152. de Souza NM, Brosens JJ, Schwieso JE, Paraschos T, Winston RML. The potential value of magnetic resonance imaging in infertility. *Clin Radiol.* 1995;50(2):75–9.

153. Tomassetti C, Meuleman C, Timmerman D, D'Hooghe T. Adenomyosis and subfertility: Evidence of association and causation. *Semin Reprod Med.* 2013;31(2):101–8.
154. Barrier BF, Malinowski MJ, Dick EJ, Hubbard GB, Bates GW. Adenomyosis in the baboon is associated with primary infertility. *Fertil Steril.* 2004;82(SUPPL. 3):1091–4.
155. Martínez-Conejero JA, Morgan M, Montesinos M, Fortuño S, Meseguer M, Simón C, et al. Adenomyosis does not affect implantation, but is associated with miscarriage in patients undergoing oocyte donation. *Fertil Steril.* 2011;96(4).
156. Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril* [Internet]. 2017;108(3):483-490.e3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.06.025>
157. Chiang CH, Chang MY, Shiau CS, Hou HC, Hsieh TTA, Soong YK. Effect of a sonographically diffusely enlarged uterus without distinct uterine masses on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet.* 1999;16(7):369–72.
158. Maubon A, Faury A, Kapella M, Pouquet M, Piver P. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: A predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36(3):611–8.
159. Carrarelli P, Yen CF, Funghi L, Arcuri F, Tosti C, Bifulco G, et al. Expression of Inflammatory and Neurogenic Mediators in Adenomyosis. *Reprod Sci.* 2017;24(3):369–75.
160. Ota H, Igarashi S, Sato N, Tanaka H, Tanaka T. Involvement of catalase in the endometrium of patients with endometriosis and adenomyosis. *Fertil Steril.* 2002;78(4):804–9.
161. Benagiano G, Brosens I, Habiba M. Structural and molecular features of the endomyometrium in endometriosis and adenomyosis. *Hum Reprod Update.*

2014;20(3):386–402.

162. Brosens J, Verhoeven H, Campo R, Gianaroli L, Gordts S, Hazekamp J, et al. High endometrial aromatase P450 mRNA expression is associated with poor IVF outcome. *Hum Reprod.* 2004;19(2):352–6.
163. Noda Y, Matsumoto H, Umaoka Y, Tatsumi K, Kishi J, Mori T. Involvement of superoxide radicals in the mouse two-cell block. *Mol Reprod Dev.* 1991;28(4):356–60.
164. Fischer CP, Kayisili U, Taylor HS. HOXA10 expression is decreased in endometrium of women with adenomyosis. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;95(3):1133–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.060>
165. Khan KN, Fujishita A, Ogawa K, Koshiba A, Mori T, Itoh K, et al. Occurrence of chronic endometritis in different types of human adenomyosis. *Reprod Med Biol.* 2022;21(1):1–11.
166. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, et al. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):1–11.
167. Cheong YC, Shelton JB, Laird SM, Richmond M, Kudesia G, Li TC, et al. IL-1, IL-6 and TNF- α concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions. *Hum Reprod.* 2002;17(1):69–75.
168. Khan KN, Masuzaki H, Fujishita A, Kitajima M, Sekine I, Ishimaru T. Differential macrophage infiltration in early and advanced endometriosis and adjacent peritoneum. *Fertil Steril.* 2004;81(3):652–61.
169. Khan KN, Fujishita A, Suematsu T, Ogawa K, Koshiba A, Mori T, et al. An axonemal alteration in apical endometria of human adenomyosis. *Hum Reprod.* 2021;36(6):1574–89.
170. Benaglia L, Cardellicchio L, Leonardi M, Faulisi S, Vercellini P, Paffoni A, et al.

Asymptomatic adenomyosis and embryo implantation in IVF cycles. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014;29(5):606–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.07.021>

171. Vercellini P, Consonni D, Dridi D, Bracco B, Frattaruolo MP, Somigliana E. Uterine adenomyosis and in vitro fertilization outcome: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 2014;29(5):964–77.
172. Nie J, Liu X, Guo SW. Promoter hypermethylation of progesterone receptor isoform B (PR-B) in adenomyosis and its rectification by a histone deacetylase inhibitor and a demethylation agent. *Reprod Sci*. 2010;17(11):995–1005.
173. Nie J, Lu Y, Liu X, Guo SW. Immunoreactivity of progesterone receptor isoform B, nuclear factor κ B, and I κ B α in adenomyosis. *Fertil Steril*. 2009;92(3):886–9.
174. Jiang JF, Sun AJ, Xue W, Deng Y, Wang YF. Aberrantly expressed long noncoding RNAs in the eutopic endometria of patients with uterine adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2016;199:32–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.033>
175. Jiang Y, Jiang R, Cheng X, Zhang Q, Hu Y, Zhang H, et al. Decreased expression of NR4A nuclear receptors in adenomyosis impairs endometrial decidualization. *Mol Hum Reprod*. 2016;22(9):655–68.
176. Tremellen KP, Russell P. The distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. II: Adenomyosis and macrophages. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2012;93(1):58–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jri.2011.12.001>
177. Zhihong N, Yun F, Pinggui Z, Sulian Z, Zhang A. Cytokine profiling in the eutopic endometrium of adenomyosis during the implantation window after ovarian stimulation. *Reprod Sci*. 2016;23(1):124–33.
178. Liu X, Guo SW, Herndon CN, Aghajanova L, Balayan S, Erikson D, et al. Global Transcriptome Abnormalities of the Eutopic Endometrium from Women with

Adenomyosis. *Reprod Sci.* 2016;74(2):1289–303.

179. Liu X, Guo SW. Aberrant immunoreactivity of deoxyribonucleic acid methyltransferases in adenomyosis. *Gynecol Obstet Invest.* 2012;74(2):100–8.
180. Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. *Fertil Steril* [Internet]. 2019;111(4):629–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.02.008>
181. Kissler S, Hamscho N, Zangos S, Wiegratz I, Schlichter S, Menzel C, et al. Uterotubal transport disorder in adenomyosis and endometriosis - A cause for infertility. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(8):902–8.
182. Zhu L, Xiao L, Che HS, Li YP, Liao JT. Uterine peristalsis exerts control over fluid migration after mock embryo transfer. *Hum Reprod.* 2014;29(2):279–85.
183. Huang TS, Chen YJ, Chou TY, Chen CY, Li HY, Huang BS, et al. Oestrogen-induced angiogenesis promotes adenomyosis by activating the Slug-VEGF axis in endometrial epithelial cells. *J Cell Mol Med.* 2014;18(7):1358–71.
184. Sotnikova N, Antsiferova I, Malyshkina A. Cytokine Network of Eutopic and Ectopic Endometrium in Women with Adenomyosis NATALIA SOTNIKOVA, IOULIA ANTSIFEROVA, AND ANNA MALYSHKINA. 2002;47.
185. Xiang Y, Sun Y, Yang B, Yang Y, Zhang Y, Yu T, et al. Transcriptome sequencing of adenomyosis eutopic endometrium: A new insight into its pathophysiology. *J Cell Mol Med.* 2019;23(12):8381–91.
186. Bourdon M, Santulli P, Chouzenoux S, Maignien C, Bailly K, Andrieu M, et al. The Disease Phenotype of Adenomyosis-Affected Women Correlates With Specific Serum Cytokine Profiles. *Reprod Sci.* 2019;26(2):198–206.
187. Camargo F. Impact of ultrasound diagnosis of adenomyosis on recipients of sibling oocytes. 2001;76(3):2001.
188. Mijatovic V, Florijn E, Halim N, Schats R, Hompes P. Adenomyosis has no adverse

effects on IVF/ICSI outcomes in women with endometriosis treated with long-term pituitary down-regulation before IVF/ICSI. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2010;151(1):62–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2010.02.047>

189. Rocha TP, Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Options. *Reprod Sci*. 2018;25(4):480–6.
190. Thalluri V, Tremellen KP. Ultrasound diagnosed adenomyosis has a negative impact on successful implantation following GnRH antagonist IVF treatment. *Hum Reprod*. 2012;27(12):3487–92.
191. Costello MF, Lindsay K, McNally G. The effect of adenomyosis on in vitro fertilisation and intra-cytoplasmic sperm injection treatment outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2011;158(2):229–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.04.030>