

# PÉRDIDA RECURRENTE DEL EMBARAZO

ENFOQUE CLÍNICO Y MANEJO

**4<sup>a</sup>**  
EDICIÓN

INCLUYE  
VIDEOS

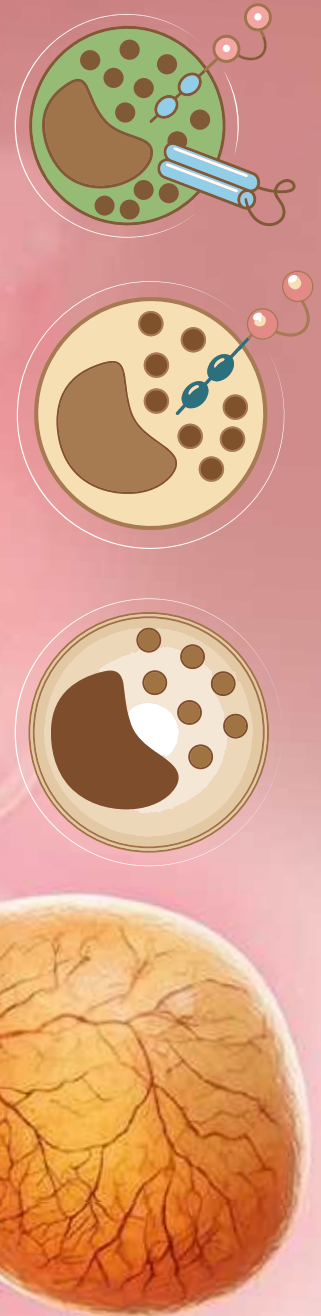
MALA  
ARORA

ASHER  
BASHIRI

NEELANJANA  
MUKHOPADHAYA

BIBLIOTECA  
DIGITAL

INCLUYE E-BOOK Y VIDEOS



  
AMOLCA

# Contenido



## SECCIÓN 1. Introducción

- 1. Historia, descripción general y terminología ..... 3**  
*Mala Arora*

## SECCIÓN 2. Causas genéticas

- 2. Evaluación genética de los productos de la concepción ..... 11**  
*Chinmayee Ratha*
- 3. Factores monogénicos ..... 16**  
*Hagit Daum*
- 4. Pruebas genéticas parentales ..... 25**  
*Priya Ranganath*
- 5. Factores epigenéticos ..... 32**  
*Mayumi Sugiura-Ogasawara, Yosuke Matsumoto, Yoshihara Hiroyuki, Shinobu Goto, Tamao Kitaori*
- 6. Prueba de ADN fetal libre de células ..... 41**  
*Tanja Schlaikjær Hartwig, Henriette Svarre Nielsen*
- 7. Factores masculinos ..... 48**  
*Shlomi Barak, Shira Salama*
- 8. Microdeleciones del cromosoma Y ..... 57**  
*Stacy Colaco, Deepak Modi*
- 9. Microbioma masculino, factores genéticos y epigenéticos ..... 62**  
*Anam Farooqui, Farhan Ali, Sher Ali*
- 10. Cribado genético preimplantacional ..... 73**  
*Durga G Rao, Kavya Rao Jalagam*
- 11. Histeroembrioscopia ..... 84**  
*Vasilios Tanos, Panayiotis Tanos*

## SECCIÓN 3. Factores endometriales

- 12. Endometritis crónica ..... 95**  
*Mirudhubashini Govindarajan, Kalpana P, Saadhvi Balaji*
- 13. Tuberculosis latente ..... 106**  
*Sonia Malik*

|                                                          |            |
|----------------------------------------------------------|------------|
| <b>14. Citoquinas: éxito o fracaso del embarazo.....</b> | <b>116</b> |
| <i>Raj Raghupathy</i>                                    |            |
| <b>15. Células asesinas naturales uterinas .....</b>     | <b>127</b> |
| <i>Chow-Seng Kong, Paul Brighton</i>                     |            |
| <b>16. Microbioma endometrial .....</b>                  | <b>135</b> |
| <i>Kilian Vomstein</i>                                   |            |

## SECCIÓN 4. Factores anatómicos

|                                                                           |            |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>17. Endometriosis .....</b>                                            | <b>147</b> |
| <i>T Ramanidevi, J Harshini, Arulmozhi Ramarajan</i>                      |            |
| <b>18. Adenomiosis .....</b>                                              | <b>153</b> |
| <i>Sanjivni Khanna, Sai Deepashri S</i>                                   |            |
| <b>19. Malformaciones uterinas congénitas .....</b>                       | <b>171</b> |
| <i>Meeta Meeta, Tanvir Tanvir, Akanshi Madan</i>                          |            |
| <b>20. Patologías intrauterinas .....</b>                                 | <b>185</b> |
| <i>S Krishnakumar, Shrutika O Makde, Aditi Abhade, Rohan Krishnakumar</i> |            |
| <b>21. Malformaciones arteriovenosas .....</b>                            | <b>200</b> |
| <i>Sayani Maitra, Neelanjana Mukhopadhaya</i>                             |            |
| <b>22. Insuficiencia cervical .....</b>                                   | <b>205</b> |
| <i>Haywood L Brown</i>                                                    |            |
| <b>23. Papel de la laparoscopia .....</b>                                 | <b>210</b> |
| <i>Nikita Trehan</i>                                                      |            |

## SECCIÓN 5. Imagenología

|                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------|------------|
| <b>24. Imagenología entre embarazos .....</b>                   | <b>229</b> |
| <i>Selvaraj Ravi Lakshmy</i>                                    |            |
| <b>25. Evaluación del endometrio mediante ultrasonido .....</b> | <b>242</b> |
| <i>Chaitanya Nagori, Sonal Panchal</i>                          |            |

## SECCIÓN 6. Causas sistémicas maternas

|                                                  |            |
|--------------------------------------------------|------------|
| <b>26. Síndrome antifosfolipídico .....</b>      | <b>257</b> |
| <i>Narinder Pal</i>                              |            |
| <b>27. Enfermedades autoinmunes .....</b>        | <b>269</b> |
| <i>Sundari N, Chandrashekara S</i>               |            |
| <b>28. Trombofilia hereditaria .....</b>         | <b>276</b> |
| <i>Asher Bashiri, Nave Kahana, Yona Grossman</i> |            |
| <b>29. Tromboelastografía .....</b>              | <b>299</b> |
| <i>Manju Puri, Jyoti Mishra</i>                  |            |

|                                                                  |            |
|------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>30. Trastornos tiroideos .....</b>                            | <b>303</b> |
| <i>Matthew George Apostolou, Vageesh Ayyar D, Ahmed Shelbaia</i> |            |
| <b>31. Síndrome de ovario poliquístico .....</b>                 | <b>312</b> |
| <i>Duru Shah, Padma Rekha Jirge</i>                              |            |
| <b>32. Resistencia a la insulina y síndrome metabólico .....</b> | <b>316</b> |
| <i>Uma Ram, Mathangi T</i>                                       |            |
| <b>33. Disminución de la reserva ovárica .....</b>               | <b>320</b> |
| <i>Krishna Deepti Mogili, Chaitanya Shembekar</i>                |            |
| <b>34. Hiperhomocisteinemia .....</b>                            | <b>324</b> |
| <i>Ritu Jain, Mala Arora</i>                                     |            |
| <b>35. El papel de la vitamina D .....</b>                       | <b>330</b> |
| <i>Jayati Dureja, BS Susheela Rani</i>                           |            |

## SECCIÓN 7. Factores relacionados con el estilo de vida

|                                                                  |            |
|------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>36. Obesidad .....</b>                                        | <b>337</b> |
| <i>Naama Steiner, Lindsey Ann Choi, Gary Levy, Asher Bashiri</i> |            |
| <b>37. Factores ambientales .....</b>                            | <b>343</b> |
| <i>Isha Wadhawan, Mala Arora, Namrata Singh</i>                  |            |

## SECCIÓN 8. Misceláneos

|                                                 |            |
|-------------------------------------------------|------------|
| <b>38. Embarazo bioquímico recurrente .....</b> | <b>351</b> |
| <i>Ameet Patki, Mrinmayi Dharmadhikari</i>      |            |
| <b>39. Embarazos molares recurrentes .....</b>  | <b>355</b> |
| <i>Rosemary A Fisher, Neil J Sebire</i>         |            |
| <b>40. Embarazo ectópico recurrente .....</b>   | <b>366</b> |
| <i>Latha Venkatram, Srimathy Raman</i>          |            |

## SECCIÓN 9. Tratamiento

|                                                                                                                 |            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>41. Papel de la progesterona micronizada natural .....</b>                                                   | <b>375</b> |
| <i>Adam J Devall, Arri Coomarasamy</i>                                                                          |            |
| <b>42. Papel de la didrogesterona .....</b>                                                                     | <b>381</b> |
| <i>Sreeba Balakrishanan, Ashok Kumar</i>                                                                        |            |
| <b>43. Tecnología de reproducción asistida .....</b>                                                            | <b>386</b> |
| <i>Partha Sarathi Das</i>                                                                                       |            |
| <b>44. Inmunoglobulinas intravenosas .....</b>                                                                  | <b>397</b> |
| <i>Wael Saab, Srividya Seshadri, Wiam Saab</i>                                                                  |            |
| <b>45. Evidencia a favor del uso de inmunoglobulina intravenosa en la pérdida recurrente del embarazo .....</b> | <b>406</b> |
| <i>Ole Bjarne Christiansen</i>                                                                                  |            |

|                                                                                                                   |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>46. Terapia con emulsión lipídica .....</b>                                                                    | <b>412</b> |
| <i>Hrishikesh D Pai, Meenu Handa</i>                                                                              |            |
| <b>47. Papel de la gonadotropina coriónica humana .....</b>                                                       | <b>416</b> |
| <i>Jonathan Cohen</i>                                                                                             |            |
| <b>48. Papel del factor estimulante de colonias de granulocitos .....</b>                                         | <b>420</b> |
| <i>Fabio Scarpellini, Marco Sbracia</i>                                                                           |            |
| <b>49. Papel de la inmunoterapia con linfocitos .....</b>                                                         | <b>425</b> |
| <i>Mohan Raut, Mugdha Raut</i>                                                                                    |            |
| <b>50. Papel de los micronutrientes y los antioxidantes .....</b>                                                 | <b>434</b> |
| <i>Kiran Kurtkoti</i>                                                                                             |            |
| <b>51. Papel de las células madre en el rejuvenecimiento ovárico .....</b>                                        | <b>438</b> |
| <i>Nayana Patel, Niket H Patel, Molina Patel, Harsha Bhadarka, Pares Ghoghari, Piyush Chudasama, Kairavi Vyas</i> |            |
| <b>52. Papel de las células madre en el rejuvenecimiento endometrial .....</b>                                    | <b>446</b> |
| <i>Nayana Patel, Niket H Patel, Molina Patel, Pares Ghoghari, Harsha Bhadarka, Piyush Chudasama, Kairavi Vyas</i> |            |
| <b>53. Cuidado cariñoso y gentil: estrategias tranquilizadoras .....</b>                                          | <b>454</b> |
| <i>Mala Arora, Pragati Oswal</i>                                                                                  |            |

## SECCIÓN 10. Embarazo fallido

|                                                                                                                                          |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>54. Evacuación histeroscópica del útero  .....</b> | <b>461</b> |
| <i>Oshri Barel, Moty Pansky</i>                                                                                                          |            |
| <b>55. Histopatología placentaria .....</b>                                                                                              | <b>465</b> |
| <i>Sunil Jaiman</i>                                                                                                                      |            |
| <b>56. Asesoramiento en el duelo .....</b>                                                                                               | <b>475</b> |
| <i>Kamini A Rao, Vyshnavi A Rao</i>                                                                                                      |            |
| <b>57. Implicaciones médicas y legales .....</b>                                                                                         | <b>479</b> |
| <i>Usha Ahluwalia, Mala Arora</i>                                                                                                        |            |

## SECCIÓN 11. El futuro

|                                                                                                             |            |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>58. Resurgimiento de las estatinas en la pérdida recurrente del embarazo .....</b>                       | <b>491</b> |
| <i>Yona Grossman, Asher Bashiri</i>                                                                         |            |
| <b>59. Papel de la subrogación .....</b>                                                                    | <b>497</b> |
| <i>Asher Bashiri, Talya Kresch-Jaffe, Yuval Cherlow, Yona Grossman</i>                                      |            |
| <b>60. Papel de la inteligencia artificial .....</b>                                                        | <b>505</b> |
| <i>Valentina Bruno, Martina Betti, Matteo Pallocca, Enrico Vizza, Adalgisa Pietropolli, Emilio Piccione</i> |            |

## ANEXOS

|                                                                                                                                          |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Anexo 1. Casos de pérdida recurrente del embarazo .....</b>                                                                           | <b>513</b> |
| <b>Caso 1. Abortos recurrentes con síndrome antifosfolipídico resistente y tratamiento adicional exitoso con hidroxiclороquina</b>       | <b>513</b> |
| <i>Asher Bashiri, Judah Benjamin Smith, Israel David Gabay</i>                                                                           |            |
| <b>Caso 2. Abortos espontáneos múltiples tempranos y tardíos con múltiples factores etiológicos</b>                                      | <b>515</b> |
| <i>Mala Arora</i>                                                                                                                        |            |
| <b>Caso 3. Mutación homocigótica del gen MTHFR</b>                                                                                       | <b>516</b> |
| <i>Mala Arora</i>                                                                                                                        |            |
| <b>Caso 4. Malformación arteriovenosa tras un aborto espontáneo</b>                                                                      | <b>516</b> |
| <i>Neelanjana Mukhopadhaya</i>                                                                                                           |            |
| <b>Caso 5. Adeniosis y endometriosis pélvica con múltiples comorbilidades</b>                                                            | <b>517</b> |
| <i>T Ramanidevi</i>                                                                                                                      |            |
| <b>Caso 6. Diabetes mellitus no diagnosticada</b>                                                                                        | <b>519</b> |
| <i>BS Susheela Rani</i>                                                                                                                  |            |
| <b>Caso 7. Aneuploidía fetal recurrente con cariotipo parental normal</b>                                                                | <b>519</b> |
| <i>Seema Sharma</i>                                                                                                                      |            |
| <b>Caso 8. Abortos espontáneos secundarios con múltiples comorbilidades</b>                                                              | <b>520</b> |
| <i>Shobhna Mohandas</i>                                                                                                                  |            |
| <b>Caso 9. Abortos bioquímicos recurrentes</b>                                                                                           | <b>520</b> |
| <i>Seema Sharma</i>                                                                                                                      |            |
| <b>Caso 10. Tiroiditis autoinmune</b>                                                                                                    | <b>521</b> |
| <i>Asher Bashiri, Israel David Gabay, Liu Shuling</i>                                                                                    |            |
| <b>Caso 11. Edad materna avanzada con autoinmunidad: rejuvenecimiento ovárico con células madre y terapia con múltiples medicamentos</b> | <b>523</b> |
| <i>Nayana Patel</i>                                                                                                                      |            |
| <b>Caso 12. Pruebas genéticas preimplantacionales</b>                                                                                    | <b>524</b> |
| <i>Aruna Ashok</i>                                                                                                                       |            |
| <b>Anexo 2. Lecturas complementarias .....</b>                                                                                           | <b>526</b> |
| <b>Índice alfabético.....</b>                                                                                                            | <b>531</b> |

# 18 Adenomiosis

Sanjivni Khanna, Sai Deepashri S



## RESUMEN

La adenomiosis es una enfermedad de la zona de unión del útero que se presenta como lesiones difusas o focales en el útero. En raras ocasiones puede presentarse como adenomiosis quística juvenil o quística adulta. Se asocia con bajas tasas de implantación y RPL. El tratamiento de la enfermedad focal puede ser quirúrgico. Se recomienda el tratamiento médico con inhibidores de la aromatasa, tanto agonistas de la GnRH como antagonistas de la GnRH, como el elagolix.

**Palabras clave:** adenomiosis focal difusa, quística juvenil, adenomiosis quística adulta, agonista de la GnRH, antagonista de la GnRH, inhibidores de la aromatasa, elagolix.

## INTRODUCCIÓN

La adenomiosis, una afección que afecta al órgano que debería albergar un embarazo de forma segura, puede reducir la fertilidad y provocar abortos espontáneos y otros resultados adversos del embarazo. Pueden producirse resultados desfavorables a pesar de los procesos de rescate y recuperación que lleva a cabo el cuerpo para combatir la adversidad. La intervención terapéutica podría ayudar a lograr los mejores resultados posibles.

### LA ADENOMIOSIS Y SU RELACIÓN CON LA INFERTILIDAD, EL FRACASO DE LA IMPLANTACIÓN Y EL ABORTO ESPONTÁNEO

A menudo considerada un enigma, la adenomiosis se caracteriza por la invasión benigna del miometrio por el endometrio ectópico.<sup>1,2</sup> Se trata esencialmente de una enfermedad de la unión endometriometrial y debe entenderse como una enfermedad “de dos componentes” que consiste en:

1. Glándulas endometriales ectópicas y estroma en la pared muscular del útero.
2. Cambios hiperplásicos e hipertróficos secundarios en el miometrio.<sup>3</sup>

Tanto los componentes epiteliales como los estromales del endometrio heterotópico están presentes en el tejido invasor, y la invasión se produce al menos 2,5 mm por debajo de la interfaz endometriometrial.<sup>4</sup> Las áreas del endometrio ectópico pueden estar presentes de forma generalizada en todo el miometrio o restringirse a una ubicación focal en forma de adenomioma.<sup>5</sup> La pared uterina posterior se ve afectada con más frecuencia que la anterior, mientras

que otras áreas, como los cuernos o el orificio cervical, rara vez se ven afectadas por la adenomiosis.<sup>5-7</sup>

Los factores que indican la gravedad de la enfermedad incluyen la magnitud de los síntomas, el número de focos adenomiosos y la profundidad de la invasión en el miometrio en el que se encuentra el foco más invasivo.<sup>2</sup> Levgur et al. propusieron un sistema de clasificación que describe la profundidad de las lesiones adenomiosas:

- Profunda: > 80 % de profundidad dentro del miometrio.
- Intermedia: 40-80 % de profundidad.
- Superficial: < 40 % de profundidad.

Muchos síntomas están relacionados con la profundidad de la invasión del endometrio ectópico dentro del miometrio.

La zona de unión (JZ, por sus siglas en inglés) es un área importante para el funcionamiento del útero, así como en relación con afecciones patológicas, en particular la adenomiosis.<sup>8</sup> Este compartimento dentro del útero se encuentra en la interfaz endometriometrial, también conocida como “arquimiometrio” o miometrio interno, tal y como reveló la resonancia magnética (RM) hace más de dos décadas.<sup>9</sup> Las alteraciones en la estructura o la función de la JZ antes de la concepción pueden provocar problemas de fertilidad y complicaciones obstétricas, tal y como señalan los estudios observacionales.<sup>10</sup> El engrosamiento de la JZ se ha asociado con la disperiostasis.<sup>11</sup>

La adenomiosis presenta diversas manifestaciones:

- Sangrado uterino anormal.
- Dismenorrea.
- Dolor pélvico crónico.
- Dispareunia.
- Aumento del tamaño del útero (**Figura 1**).<sup>12,13</sup>



**Figura 1.** Vista laparoscópica de un útero con adenomiosis globular grande con un pequeño leiomioma.

La adenomiosis suele manifestarse con mayor frecuencia después de los 30 años. Por consiguiente, se da cada vez más en mujeres que planean quedar embarazadas a una edad más avanzada.

A menudo, la afección se descubre durante la evaluación de la infertilidad.<sup>14</sup> Según numerosos estudios de investigación, existe una fuerte relación entre la adenomiosis y la infertilidad.<sup>1,15-18</sup> Los mecanismos que subyacen a la infertilidad en la adenomiosis no se conocen bien.<sup>19</sup> Se ha descrito la presencia de adenomiosis, según ultrasonidos transvaginales tridimensionales (3D), en el 38 % de las mujeres con pérdidas recurrentes del embarazo (RPL, por sus siglas en inglés) y en el 35 % de las mujeres con fallos recurrentes de implantación (RIF, por sus siglas en inglés).<sup>20</sup> En otros estudios también se ha relacionado una mayor prevalencia de adenomiosis con el aborto espontáneo.<sup>21,22</sup>

La forma exacta en que la adenomiosis influye en los resultados de las técnicas de reproducción asistida (ART, por sus siglas en inglés) sigue sin estar clara.<sup>20</sup> Algunos informes sugieren un impacto negativo,<sup>23-26</sup> mientras que otros no han documentado tal asociación, lo que indica que la adenomiosis puede no afectar significativamente a los resultados de la fertilización *in vitro* (IVF, por sus siglas en inglés) y la transferencia de embriones (ET, por sus siglas en inglés).<sup>1,27,28</sup> Además, la adenomiosis puede ejercer menos efectos adversos en los ciclos de IVF o de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI, por sus siglas en inglés) en mujeres con endometriosis, tratadas con una regulación a la baja hipofisaria a largo plazo antes del procedimiento.<sup>29</sup> Sin embargo, la adenomiosis puede tener un efecto negativo significativo en la probabilidad de concepción y de nacimiento vivo.<sup>25,30</sup>

## Relación entre la adenomiosis, la endometriosis y los miomas

Es interesante señalar que existe una fuerte asociación entre la adenomiosis y la endometriosis. Se observó que la primera afección estaba presente junto con la endometriosis en el 27 % de las mujeres y, según otros estudios, ambas afecciones pueden coexistir en el 54-90 % de los casos, especialmente en mujeres infértiles.<sup>1,31,32</sup> La adenomiosis puede coexistir con la endometriosis en el 70 % de las mujeres infértiles.<sup>32</sup> La coexistencia de adenomiosis y endometriosis se ha observado en un tercio de las mujeres con endometriosis tratada quirúrgicamente.<sup>33-35</sup> La profundidad de la invasión de la adenomiosis está relacionada con la extensión de la endometriosis cuando ambas afecciones coexisten.<sup>34</sup>

La adenomiosis podría estar presente simultáneamente con la endometriosis en mujeres más jóvenes, lo que podría indicar una patogénesis común.<sup>36-40</sup> La adenomiosis también puede verse agravada por leiomiomas.<sup>41-44</sup> En un estudio retrospectivo, Güzel et al. evaluaron a 129 mujeres operadas por menometrorragia resistente al tratamiento. La histopatología reveló que ambas afecciones coexistían en pacientes con una edad media más avanzada, una edad temprana en la menarquia y la gravedad, y que estas pacientes tenían niveles de hemoglobina preoperatorios significativamente más bajos.<sup>44</sup>

## PREVALENCIA Y TIPOS

La adenomiosis puede aparecer a cualquier edad, desde la adolescencia hasta los últimos años reproductivos.<sup>45,46</sup> Se ha observado que la prevalencia varía entre el 1 % y el 70 %.<sup>2,46</sup> Este amplio rango se debe probablemente a la falta de criterios estándar para el diagnóstico, tanto en las evaluaciones por imagenología como en los análisis histopatológicos.<sup>47,48</sup>

La adenomiosis quística, al igual que otras manifestaciones de la enfermedad, suele presentarse en mujeres mayores de 30 años y multíparas.<sup>49</sup> Sin embargo, incluso las niñas y mujeres jóvenes pueden verse afectadas por esta forma, y cuando se presenta en mujeres menores de 30 años, mide más de 1 cm, se encuentra independiente del revestimiento endometrial y (a menudo) causa dismenorrea grave; en estos casos, se denomina *adenomiosis quística juvenil*. La edad límite se utiliza para diferenciarla de la *adenomiosis quística adulta*.<sup>50-52</sup>

## FACTORES PREDISPONENTES

Los factores predisponentes se enumeran en la **Tabla 1**.

**TABLA 1.** Factores que predisponen al desarrollo de adenomiosis.<sup>5,8,41,47,53-56</sup>

| <b>Factor</b>     | <b>Exceso de estrógeno<sup>5,8,41,47</sup></b>                                                                | <b>Traumatismo durante la cirugía uterina<sup>8,47,53</sup></b> | <b>Tratamiento con tamoxifeno<sup>54-56</sup></b>                                                   |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Situación clínica | Menarquia precoz ( $\leq 10$ años)                                                                            | Interrupción del embarazo                                       | Unión selectiva a los receptores de estrógeno: estimulante del tejido endometrial normal y ectópico |
|                   | Ciclos cortos ( $\leq 24$ días)                                                                               | Dilatación y legrado                                            |                                                                                                     |
|                   | Mayor paridad (niveles más altos de estrógeno/invasión trofoblástica en el miometrio durante la implantación) | Cesárea previa                                                  |                                                                                                     |
|                   | Anticonceptivos orales-índice de masa corporal elevado                                                        | Otra cirugía uterina                                            |                                                                                                     |

## PATOGÉNESIS

El mecanismo preciso que subyace a la patogénesis de la adenomiosis sigue sin estar claro. Se han propuesto varias teorías:

- Invasión directa del endometrio en el miometrio.<sup>5,57-60</sup>
- Remanentes embrionarios pluripotentes de Müller mal ubicados.<sup>5,57,61-63</sup>
- Invaginación del endometrio basal a lo largo del sistema linfático del miometrio.<sup>5,57</sup>
- Desplazamiento de las células madre de la médula ósea.<sup>5,64,65</sup>

Son varios los mecanismos que alteran la fertilidad en la adenomiosis.<sup>65</sup> Entre ellos se incluyen:

- El transporte uterotubárico anormal y la alteración de la función y la receptividad endometrial.
- El agrandamiento del útero y las distorsiones anatómicas pueden dificultar la migración de los espermatozoides, la transferencia de embriones y el potencial de implantación.
- La hiperactividad miometrial, las contracciones musculares irregulares y la circulación distorsionada del calcio afecta la contractilidad uterina y la progresión de los espermatozoides.
- Las distorsiones de la cavidad uterina pueden afectar el transporte uterotubárico.
- Los cambios asociados a la adenomiosis empeoran la receptividad endometrial, lo que tiene consecuencias sobre la ventana de implantación.
- Las anomalías a nivel molecular incluyen la reducción de la expresión de moléculas asociadas a la implantación, como HOXA10 y LIF.
- La regulación negativa del receptor NR4A (receptor nuclear huérfano) y de la proteína FOXO1A (proteína *fork head box*) conduce a una decidualización incorrecta.
- La expresión anómala de integrinas y osteopontina puede ser responsable del fracaso de la IVF.
- La inflamación crónica en la adenomiosis altera la expresión de citocinas y la inmunidad celular en el endometrio.

- El aumento de los niveles de citocinas prooxidantes y antioxidantes —como el Cu, la superoxidodismutasa (SOD, por sus siglas en inglés) de zinc y la SOD de manganeso— contribuye a la inflamación.
- Los niveles anormalmente altos de óxido nítrico influyen negativamente en el transporte de espermatozoides, la implantación y la decidualización.

## SINTOMATOLOGÍA CLÍNICA

Es importante prestar especial atención a los siguientes síntomas, los cuales podrían indicar una adenomiosis:

- *Sangrado uterino anormal*:<sup>57,66-68</sup> se observa en el 40-60 %.
- *Dismenorrea*:<sup>57,67,68</sup> presente en el 15-30 %.
- *Dispareunia*: afecta al 7-10 %.<sup>68</sup>
- *Dolor pélvico crónico*: en el 76,9 %.<sup>69-72</sup>
- *Aumento difuso del tamaño del útero*:<sup>73</sup>
- *Útero con contorno irregular*:<sup>5,15,60</sup>
- *Útero sensible a la palpación*:<sup>72</sup>
- *Infertilidad*:<sup>68</sup> aproximadamente en el 12 %.
- *Leiomiomas coexistentes*:<sup>41-44</sup> pueden encontrarse en el 50 % de los casos.
- *Endometriosis*:<sup>74</sup> en el 25 %.
- *Los pólipos endometriales* pueden coexistir en el 7 % de las mujeres.<sup>5,15,60,74</sup>

## CLASIFICACIÓN DE LA ADENOMIOSIS

Se basa en el grado de invasión miometrial observado en la histología.<sup>75</sup>

- *Adenomiosis difusa*: glándulas endometriales y estroma dispersos por todo el miometrio.<sup>60</sup>
- *Adenomiosis focal*: área localizada incrustada en el miometrio.<sup>60,76</sup> Este tipo se puede clasificar a su vez en:
  - *Adenomioma*: lesión que se infiltra en un área restringida del miometrio.<sup>76,77</sup>
  - *Adenomiosis quística*: un único quiste adenomiósico presente en el miometrio.<sup>78</sup> En mujeres menores de 30 años se denomina JCA.

- **Adenomiosis polipoide:** son masas polipoides<sup>75</sup> que pueden ser adenomiomas polipoides típicos o atípicos.<sup>76,79</sup>
- **Formas más raras:**
  - Adenomioma del endocervix.
  - Adenomiomas retroperitoneales.<sup>46, 80</sup>

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en estudios de imagenología con ultrasonido transvaginal (TVUS, por sus siglas en inglés), 3D-TVUS y RM. El 3D-TVUS y la RM muestran claramente la unión endometriometrial. La JZ, que es la parte más interna del miometrio cerca del endometrio, aparece como una zona hipoecoica delgada en el TVUS y como una banda de baja señal que colinda con el endometrio en la RM.<sup>3</sup>

## Métodos de imagenología (Tabla 2)

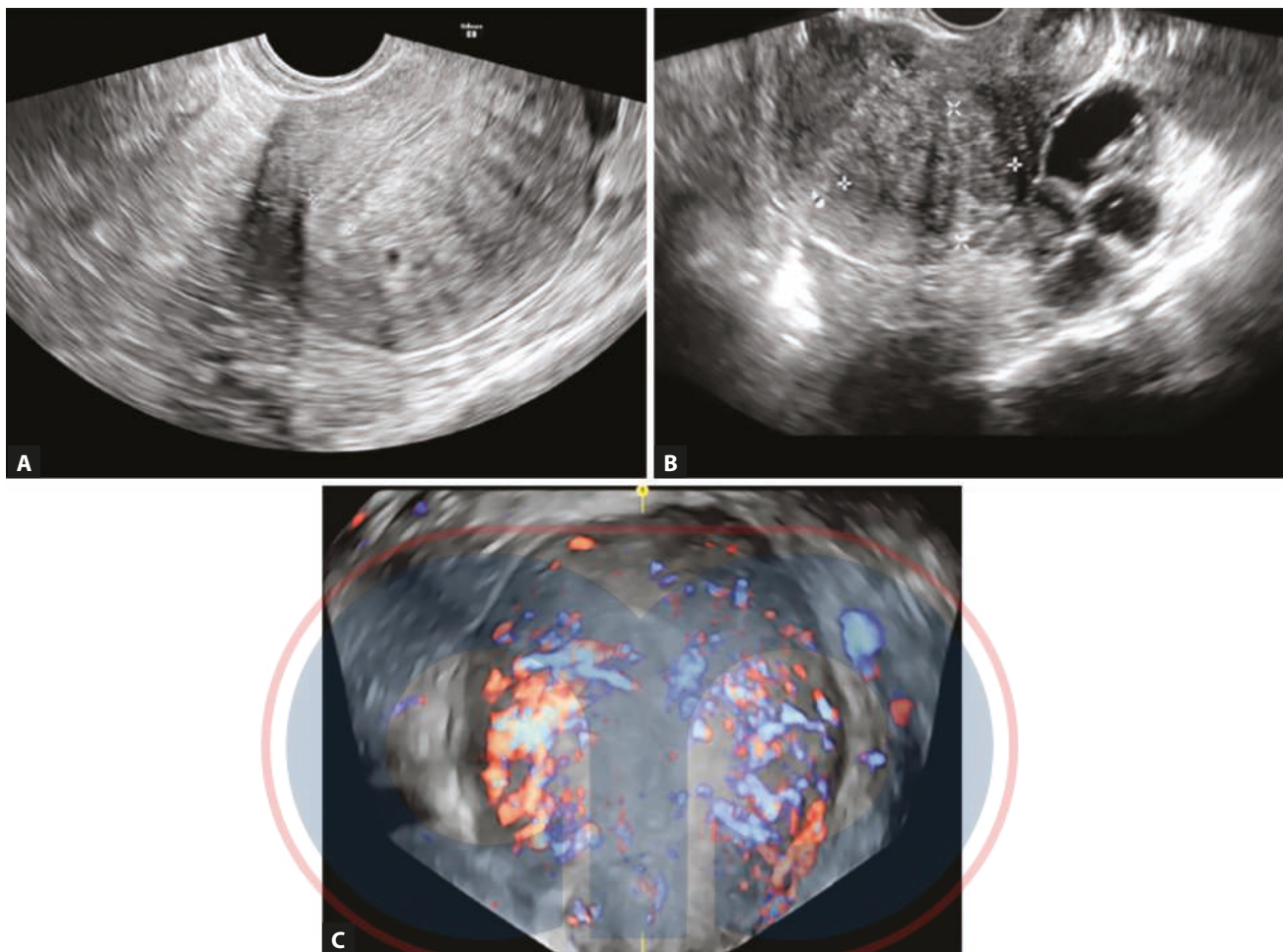
- Ultrasonido transvaginal:
  - **Ultrasonido transvaginal bidimensional:** las características bidimensionales (2D) que sugieren adenomiosis incluyen:<sup>9,81-86</sup>

- ♦ Útero agrandado globalmente (**Figura 1**).<sup>2,82,87,88</sup>
- ♦ Aumento asimétrico del tamaño del útero (**Figura 2**).<sup>87</sup>
- ♦ Ecotextura heterogénea del miometrio (**Figura 2**).<sup>5</sup>
- ♦ Estrías lineales en el miometrio (**Figura 2A**).<sup>87</sup>
- ♦ Puede observarse una unión endometriometrial mal definida o un pseudoensanchamiento del endometrio (**Figura 2B**).<sup>89</sup>
- ♦ También se puede observar una propagación difusa de pequeños vasos dentro del miometrio en el ultrasonido Doppler de potencia (**Figura 2C**).<sup>91</sup> Estos vasos no siguen el curso de las arterias arcuatas y uterinas.<sup>87</sup>
- ♦ Un adenomioma puede verse como una acumulación nodular focal circunscrita de endometrio ectópico, que se identifica comúnmente en la pared uterina posterior.<sup>89</sup>
- ♦ En el 50 % de las pacientes se pueden observar quistes miometriales (**Figura 2A**). Se trata de glándulas dilatadas o focos de hemorragia en el endometrio heterotópico.<sup>89</sup>

**TABLA 2.** Diagnóstico de la adenomiosis: métodos de imagenología.<sup>5,8,41,47,53-56,88-92</sup>

| Modalidad       | TVUS 2D                                                                              | TVUS 3D                                                                                                             | RM                                                                                                                                                                              |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Características | Útero globular/agrandado globalmente <sup>2,82</sup>                                 | Evaluación precisa de la zona de unión                                                                              | Útero grande, regular y asimétrico <sup>81</sup>                                                                                                                                |
|                 | Fondo uterino agrandado (aproximadamente 12 cm de longitud uterina) <sup>87,88</sup> | Vista coronal: Área hipoecoica que rodea el endometrio <sup>9</sup>                                                 | Intensidad anómala de la señal miometrial                                                                                                                                       |
|                 | Agrandamiento asimétrico <sup>87</sup>                                               | Mejor visualización de la zona de unión (en comparación con el ultrasonido transvaginal bidimensional) <sup>9</sup> | Engrosamiento de la JZ <sup>67,89</sup>                                                                                                                                         |
|                 | Ecotextura heterogénea del miometrio <sup>5</sup>                                    |                                                                                                                     | Focos miometriales de alta intensidad de señal en imágenes ponderadas en T1 <sup>67,89</sup>                                                                                    |
|                 | Estrías lineales en el miometrio <sup>87,90</sup>                                    |                                                                                                                     | Focos brillantes dentro de áreas de baja intensidad de señal en el miometrio (ponderadas en T2) <sup>89</sup>                                                                   |
|                 | Unión endometriometrial mal definida, pseudoensanchamiento <sup>89</sup>             |                                                                                                                     | Estrías lineales que se irradian desde el endometrio al miometrio, pseudoensanchamiento                                                                                         |
|                 | Diseminación difusa de pequeños vasos dentro del miometrio <sup>91</sup>             |                                                                                                                     | Ausencia de contorno, efecto de masa, márgenes mal definidos entre el miometrio normal y el anormal, y forma elíptica de baja intensidad de señal en el miometrio <sup>89</sup> |
|                 | Adenomioma                                                                           |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                 |
|                 | Quistes miometriales <sup>89</sup>                                                   |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                 |
|                 | Aparición del "signo de interrogación" <sup>92</sup>                                 |                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                 |

(2D: bidimensional; 3D: tridimensional; TVUS: ultrasonido transvaginal; JZ: zona de unión; RM: resonancia magnética)



**Figuras 2A-C.** Diagnóstico de adenomiosis: ultrasonido transvaginal (TVUS). **A.** Cambios de adenomiosis de la pared posterior con engrosamiento focal de la pared posterior, quistes miometriales y pérdida de la interfaz endometriometrial con pseudoensachamiento de la cavidad (cortesía: Dr. Rajeev Choudhary); **B.** TVUS que muestra un miometrio posterior engrosado con áreas de patrón alterado en el ultrasonido y una lesión hipoecoica mal definida sugestiva de adenomioma (cortesía: Dr. Puneet Jain, Dr. Pankaj Kumar y Dr. Vineet Sethia); y **C.** Reformateo coronal del útero que muestra un aumento difuso de la vascularización en el Doppler de potencia (cortesía: Dr. Rajeev Choudhary).

- ♦ El útero puede presentar una forma de “signo de interrogación”, debido a que el cuerpo uterino se flexiona hacia atrás, con el cuello uterino dirigido hacia delante.<sup>92</sup>
- *Ultrasonido transvaginal tridimensional:* la evaluación de la JZ se realiza en una vista coronal 3D-TVUS. La JZ aparece como un área hipoecoica que rodea el endometrio. Todos los planos de la JZ se pueden ver claramente con imagenología de contraste de volumen con cortes de 2-4 mm.<sup>9</sup>

Un ultrasonido transvaginal tridimensional ofrece una visualización ligeramente mejor de la zona de unión en comparación con el ultrasonido transvaginal bidimensional,<sup>9,93</sup> especialmente en los casos de adenomiosis temprana.<sup>2,91</sup>

Mavrellos D et al. observaron las siguientes características en el ultrasonido (**Tabla 3**). Se calculó una puntuación de adenomiosis (**Tabla 3**) y se clasificó a las mujeres en categorías. A cada una de las siete características del ultrasonido de la adenomiosis se le asignó el valor 0 cuando estaba ausente o 1 cuando estaba presente, con una puntuación mínima de 0 y máxima de 7. En las mujeres con una puntuación de 4 o más, la probabilidad de embarazo se reduce a la mitad.<sup>94</sup>

■ *Imagenología por resonancia magnética:* las observaciones en la resonancia magnética incluyen (**Figuras 3A-C**):

- Útero grande, regular o asimétrico.<sup>82</sup>
- Intensidad anómala de la señal miometrial.
- Engrosamiento de la zona de unión.<sup>66,80</sup>
- Focos miometriales de alta intensidad de señal en imágenes ponderadas en T1.<sup>67,89</sup>

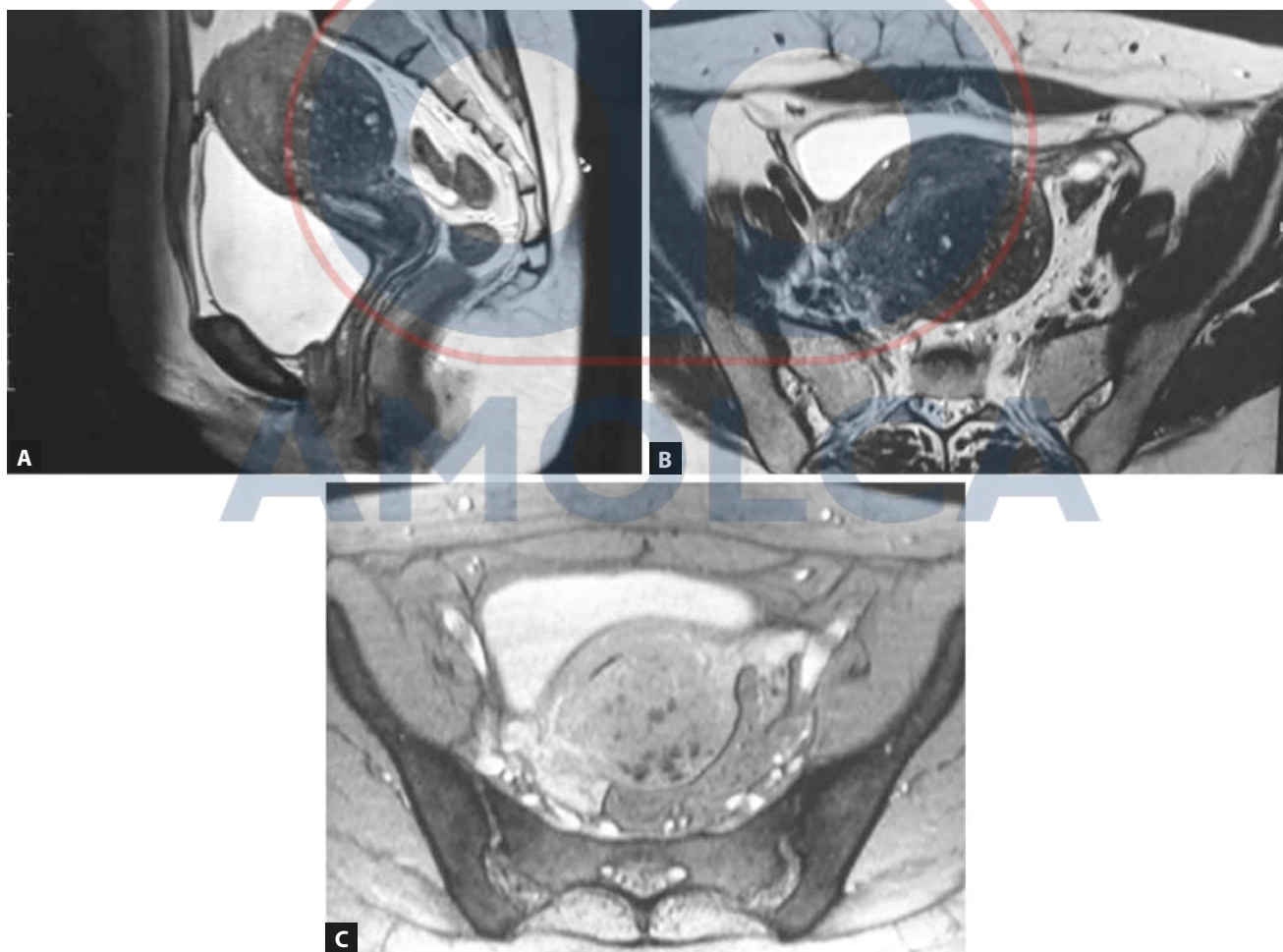
**TABLA 3.** Características del ultrasonido de la adenomiosis.<sup>94</sup>

|                                                                                   |                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| 1                                                                                 | Engrosamiento asimétrico del miometrio |
| 2                                                                                 | Sombreado paralelo                     |
| 3                                                                                 | Estrías lineales                       |
| 4                                                                                 | Quistes miometriales                   |
| 5                                                                                 | Islas hiperecoicas                     |
| 6                                                                                 | Adenomiomas                            |
| 7                                                                                 | Unión endometriometrial irregular      |
| Se otorga una puntuación de 0 cuando no está presente y de 1 cuando está presente |                                        |

- Focos brillantes dentro de áreas de baja intensidad de señal.<sup>89</sup>
- Las estrías lineales representan la penetración del endometrio basal en el miometrio.
- Seudoensanchamiento del endometrio.
- Ausencia de contorno, efecto de masa, márgenes mal definidos entre el miometrio normal y el anormal, e intensidad de señal baja de forma elíptica en el miometrio.<sup>89</sup>

### Precisión diagnóstica de las modalidades de imagenología

Un metaanálisis sobre la precisión del ultrasonido en el diagnóstico de la adenomiosis reveló una sensibilidad del 82,5 % y una especificidad del 84,6 %, con un cociente de



**Figuras 3A –C.** Diagnóstico de adenomiosis: resonancia magnética. **A.** Imagen sagital de resonancia magnética ponderada en T2 que muestra una intensidad de señal heterogénea con múltiples focos hiperintensos en T2 sugestivos de adenomioma (*cortesía:* Dr. Puneet Jain, Dr. Pankaj Kumar y Dr. Vineet Sethia); **B.** Imagen axial de resonancia magnética ponderada en T2 que muestra un adenomioma con márgenes típicos y mal definidos. El endometrio se empuja hacia delante (*cortesía:* Dr. Puneet Jain, Dr. Pankaj Kumar y Dr. Vineet Sethia); y **C.** Imagen de resonancia magnética axial en secuencia MEDIC que muestra múltiples focos puntiformes de sangrado (hemorragia) en un adenomioma (*cortesía:* Dr. Puneet Jain, Dr. Pankaj Kumar y Dr. Vineet Sethia).

verosimilitud positivo de 4,7 y un cociente de verosimilitud negativo de 0,26, en comparación con la resonancia magnética.<sup>95</sup> Los leiomiomas pueden afectar negativamente a la capacidad del ultrasonido para diagnosticar la adenomiosis, que puede ser tan baja como del 33 %.<sup>96</sup> El TVUS es tan preciso como la RM, pero la sensibilidad del TVUS fue menor en presencia de leiomiomas, por lo que sería preferible la RM.<sup>82</sup>

Ascher et al. y Dueholm et al. observaron que la resonancia magnética es superior al ultrasonido transvaginal para el diagnóstico de la adenomiosis.<sup>96,97</sup> Otro estudio y una revisión sistemática también han demostrado que la resonancia magnética es muy precisa en el diagnóstico de la adenomiosis.<sup>98,99</sup>

LA ZONA DE UNIÓN (TABLA 4)

La JZ puede mostrar un engrosamiento focal o difuso y representar una hiperplasia del músculo liso.<sup>100</sup> Se ha observado que el grosor de una JZ normal es de aproximadamente 4 mm y varía durante el ciclo en 0,9 mm.<sup>101</sup> Las pacientes con adenomiosis tienen un grosor medio de la JZ de 15 mm, frente a los 7 mm del útero no adenomiosico.<sup>100</sup>

La adenomiosis se diagnostica cuando el grosor de la JZ es de 12 mm o más y se descarta si el grosor máximo

de la zona de unión es de 8 mm o menos.<sup>100</sup> Otros estudios toman 10 mm (JZmax) como valor de corte.<sup>32</sup> Gordts ha sugerido que > 8 mm y < 12 mm pueden considerarse hiperplasia o estadio 0 de adenomiosis.<sup>102,103</sup> Sería conveniente buscar cambios en la JZ en mujeres con RPL y RIF.<sup>3</sup>

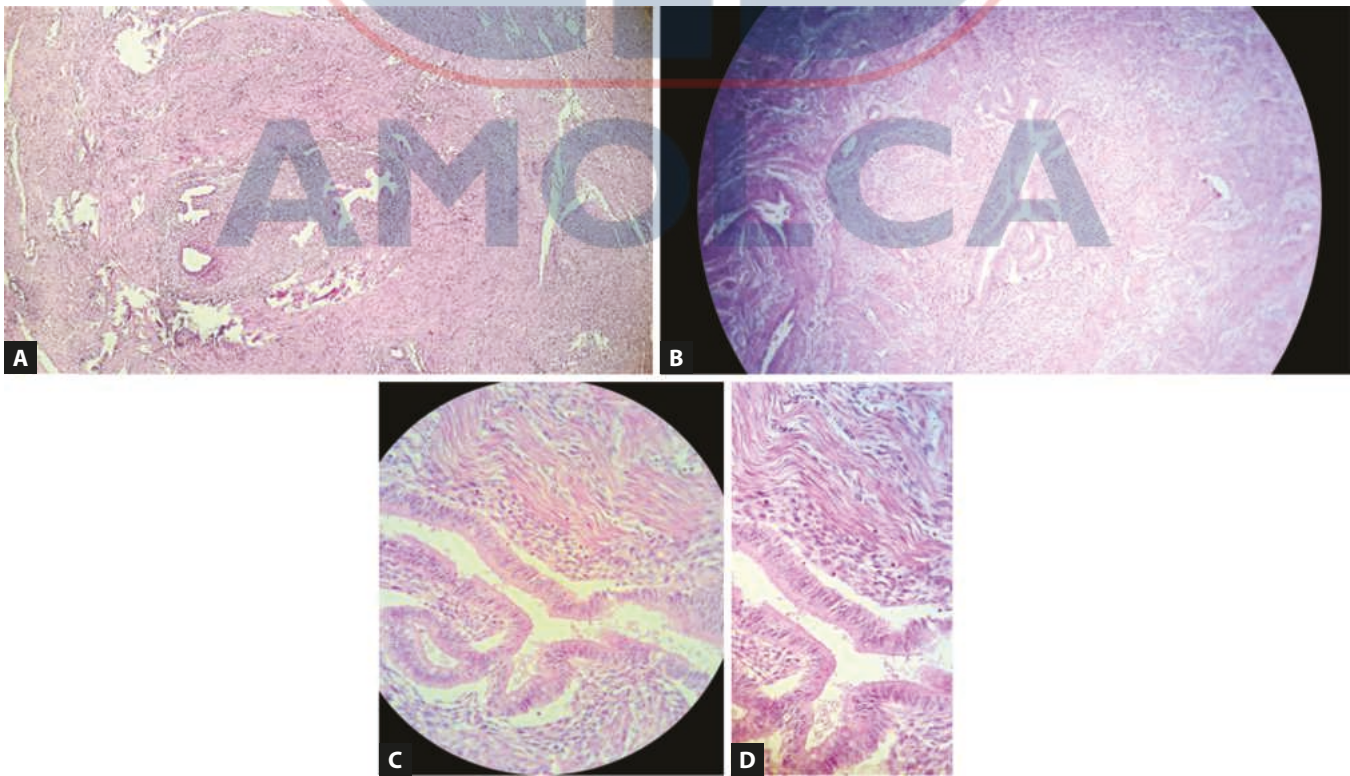
HISTOLOGÍA (FIGURAS 4A-D)

Histeroscopia

Algunos autores han sugerido que la evaluación histeroscópica puede ser una investigación útil.<sup>104</sup> El procedimiento

TABLA 4. Cambios en la zona de unión en la adenomiosis.<sup>99-102</sup>

| Condiciones                            | Espesor de la zona de unión                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Normal                                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• 4 mm (<math>\pm</math> 0,9 mm durante los ciclos)<sup>101</sup></li><li>• Espesor máximo de la zona de unión (JZmax) <math>\leq</math> 8 mm</li></ul> |
| Hiperplasia (adenomiosis en estadio 0) | 8-12 mm <sup>102,103</sup>                                                                                                                                                                    |
| Adenomiosis (JZ: zona de unión)        | JZmax $\geq$ 12 mm <sup>100</sup>                                                                                                                                                             |



Figuras 4A-D. Características histopatológicas de la adenomiosis. **A y B.** Imágenes H&E 5X que muestran un adenomioma bien delimitado con fibras musculares lisas, islotes de glándulas endometriales y estroma (cortesía: Dr. Karn Bhardwaj); **C.** Imágenes H&E 40X de un adenomioma (cortesía: Dr. Karn Bhardwaj); y **D.** imágenes H&E 40X ampliadas de un adenomioma (cortesía: Dr. Karn Bhardwaj). (H&E: hematoxilina y eosina).

permite visualizar la cavidad uterina, evaluar otras anomalías prevalentes y obtener biopsias endometriales o miometrias bajo visión directa.<sup>105</sup>

Los hallazgos histeroscópicos en la adenomiosis incluyen:<sup>105</sup>

- Endometrio irregular.
- Defectos endometriales.
- Lesiones quísticas/hemorrágicas.
- Alteración de la vascularización.

El diagnóstico de adenomiosis puede pasarse por alto si se encuentra más profundo que los sitios de biopsia o si está ubicado en áreas que no se someten a biopsia.<sup>5</sup>

### Biopsia laparoscópica

Las biopsias con aguja del miometrio se pueden obtener mediante laparoscopia para el diagnóstico de la adenomiosis.<sup>2,106</sup> La sensibilidad de una sola biopsia del miometrio se situó entre el 8 % y el 18,7 %.<sup>107</sup> La sensibilidad aumentó con el número de biopsias y la profundidad de la adenomiosis. Se informó que la sensibilidad de dos biopsias aleatorias se situó entre el 2,3 % y el 56 %.<sup>108</sup>

### ADENOMIOSIS: PÉRDIDAS RECURRENTE DE EMBARAZOS Y FALLOS RECURRENTE DE IMPLANTACIÓN

Ningún estudio ha examinado la concepción natural en mujeres con adenomiosis. Con las técnicas de reproducción asistida, se produce una disminución de la implantación y un aumento de los abortos espontáneos tempranos.<sup>3</sup> Se observan una disminución de las tasas de embarazo clínico, viable y en curso y de nacidos vivos, y un aumento significativo de las tasas de abortos espontáneos.<sup>21,25,30,109</sup>

En las mujeres que se someten a una donación de óvulos, se observan tasas más altas de abortos espontáneos y tasas más bajas de embarazos a término.<sup>1</sup>

Se observó una prevalencia significativamente mayor de adenomiosis en mujeres con dos abortos espontáneos previos.<sup>20</sup> También es posible que la adenomiosis haya sido causada por intervenciones uterinas, que pueden dañar la interfaz endometrial y facilitar la migración del endometrio al miometrio.<sup>110</sup>

En su estudio, Campo et al. concluyeron que había una menor receptividad uterina y menores tasas de implantación en la adenomiosis.<sup>110</sup> Los resultados de la IVF han dado lugar a conclusiones contradictorias en mujeres con adenomiosis.<sup>40</sup> Pocos estudios, que informan sobre los resultados de la IVF/ICSI en mujeres tratadas antes de 2007, concluyeron que la adenomiosis, diagnosticada mediante ultrasonido, no afectaba a los resultados del procedimiento.<sup>28,29</sup> Sin embargo, se observó que cuando

**TABLA 5.** Correlación entre el grosor de la zona de unión y las tasas de embarazo tras la IVF.<sup>24</sup>

| Espesor                         | Tasa de embarazo |
|---------------------------------|------------------|
| Espesor de la JZ < 7 mm         | 63 %             |
| Espesor JZmáx < 10 mm           | 63 %             |
| Espesor de la JZ > 7 mm         | 26 %             |
| Espesor máximo de la JZ > 10 mm | 14 %             |

(IVF: fecundación in vitro; JZmáx: espesor máximo de la zona de unión)

se utilizan protocolos de regulación hipofisaria a la baja a largo plazo para la IVF/ICSI, la presencia de adenomiosis y las tasas de implantación mejoraban.

Shukla et al. demostraron que las madres sustitutas presentaban tasas de embarazo clínico y de nacidos vivos significativamente más altas en comparación con las pacientes infértiles con adenomiosis. La adenomiosis disminuye el potencial de implantación, lo que conduce a tasas de embarazo más bajas.<sup>111,112</sup>

Se observó una mayor prevalencia de adenomiosis entre las mujeres con RIF, lo que sugiere una menor receptividad endometrial.<sup>20</sup> En muchos estudios se ha observado una menor tasa de embarazo tras la ART en mujeres con adenomiosis,<sup>24-26,30</sup> mientras que en otros no se ha encontrado esta asociación.<sup>1,27-29</sup> Esta disparidad puede deberse al tamaño limitado de las muestras y a la variabilidad de los procedimientos de ART.<sup>20</sup> La **Tabla 5** correlaciona las tasas de embarazo con el grosor de la JZ.

La adenomiosis difusa tiene un peor pronóstico en comparación con la adenomiosis focal.<sup>21</sup> La adenomiosis se asoció con un mayor riesgo de aborto espontáneo en el segundo trimestre, parto prematuro, preeclampsia y malposición placentaria, lo que condujo a malos resultados perinatales (**Tabla 6**).<sup>113,114</sup>

### MECANISMOS RESPONSABLES DE LA DISMINUCIÓN DE LAS TASAS DE FERTILIDAD

Los mecanismos que pueden tener un impacto negativo en la implantación y la continuación de los embarazos en mujeres con adenomiosis podrían incluir los siguientes:

- *Marcadores de receptividad endometrial alterados:* se han observado pocos marcadores alterados en el endometrio de las mujeres con adenomiosis.<sup>40,111,115</sup>
- *Defectos estructurales y funcionales en el endometrio eutópico y la zona de unión miometrial:* se ha demostrado que estos defectos existen en la adenomiosis.<sup>87</sup> Se pierden fibras nerviosas en la interfaz endometrio-miometrio, lo que podría explicar algunos de los defectos.<sup>11,116</sup>

**TABLA 6.** Tabla de evidencia: resultados del embarazo tras una IVF en casos de adenomiosis.

| <b>Autores (año)</b>                         | <b>Diseño del estudio</b>        | <b>N.º de casos/controles</b>                                                                               | <b>Diagnóstico</b> | <b>Conclusión con respecto al resultado del embarazo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Salim et al. (2012) <sup>30</sup>            | Prospectivo                      | 275 (19 Adeno, 256 Co) se sometieron a IVF/ICSI                                                             | TVUS               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasa de embarazo en Adeno (22,2 %) frente a Co (47,2 %)</li> <li>Tasa de abortos espontáneos en Adeno (50,0 %) frente a Co (2,8 %)</li> </ul>                                                                                                                                                                                             |
| Thalluri et al. (2012) <sup>25</sup>         | Retrospectivo                    | 213 (38 Adeno, 175 Co) se sometieron a IVF                                                                  | TVUS               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasa de embarazo en Ca (23,6 %) frente a Co (44,6 %)</li> <li>Embarazo viable en el grupo Adeno</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                |
| Martínez-Conejero et al. (2011) <sup>1</sup> | Cohorte retrospectiva emparejada | 152 Adeno, 147 Co, IVF con óvulos de donante                                                                | TVUS y RM          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Tasa de embarazos a término en Adeno (26,8 %) frente a Co (37,1 %)</li> <li>Tasa de abortos espontáneos en Adeno (13,1 %) frente a Co (7,2 %)</li> </ul>                                                                                                                                                                                  |
| Costello et al. (2011) <sup>28</sup>         | Retrospectivo                    | 201 (37 Adeno, 164 Co) se sometieron a IVF/ICSI                                                             | TVUS               | <ul style="list-style-type: none"> <li>No se observaron diferencias en las tasas de nacidos vivos (29,7 % frente a 26,1 %)</li> <li>No se observaron diferencias en la respuesta ovárica, en los parámetros embriológicos o en los resultados clínicos</li> </ul>                                                                                                                |
| Youm et al. (2011) <sup>26</sup>             | Retrospectivo                    | 413 IVF-ET; divididas según el grosor del miometrio en los grupos A (< 2 cm), B (2-2,49 cm) y C (≥ 2,49 cm) | TVUS               | Adeno (35,8 %) en el grupo B: Implantación (12,4 frente a 27,2 %), embarazo (34,5 frente a 63,5 %) y tasas de natalidad (17,2 frente a 53,8 %); y tasas de aborto (50 frente a 12,1 %) en comparación con las que no presentaban estos engrosamientos miometriales > 2,50 cm y los hallazgos en el ultrasonido de la adenomiosis se asocian con resultados adversos de la IVF-ET |
| Maubon et al. (2010) <sup>24</sup>           | Prospectivo                      | 152 IVF                                                                                                     | RM                 | El grosor de la JZ > 7 mm y la JZmáx > 10 mm tuvieron un 95,8 % de fracaso en la implantación, en comparación con frente a otras (37,5 %)                                                                                                                                                                                                                                        |
| Mijatovic et al. (2010) <sup>29</sup>        | Retrospectivo                    | 74 mujeres infértiles (27 % adenomiosis) IVF/ICSI con GnRHa previo                                          | Cirugía            | No se observaron efectos adversos de la adenomiosis en los resultados de la IVF en mujeres infértiles con endometriosis confirmada pretratadas con GnRHa a largo plazo                                                                                                                                                                                                           |

(Adeno: adenomiosis; Ca: casos; Co: controles; ET: transferencia de embriones; GnRHa: análogo de la hormona liberadora de gonadotropina; ICSI: inyección intracitoplasmática de espermatozoides; IVF: fecundación *in vitro*; JZmax: grosor máximo de la zona de unión; RM: resonancia magnética; TVUS: ultrasonido transvaginal)

- **Alteración de la peristalsis uterina:** esta alteración puede provocar una reducción de la implantación embrionaria. Sin embargo, existe controversia en torno a esta probabilidad.<sup>87,117</sup> La adenomiosis puede provocar una contractilidad anómala, o esta última podría contribuir a la patogénesis de la adenomiosis.<sup>118</sup>
- **Concentraciones anormales de radicales libres:** se ha observado un exceso de óxido nítrico, superóxido y otros radicales libres, lo que puede alterar la implantación y aumentar el riesgo de aborto espontáneo temprano.<sup>86,111</sup>
- **Alteración de la vascularización endometrial:** la superficie total de los capilares en el endometrio, medida por mm<sup>2</sup>, puede verse elevada en más de 10 veces, tanto en la fase proliferativa como en la secretora. Este hecho, por cierto, también está relacionado con la hipermenorrea.<sup>111</sup>

## MANEJO EN MUJERES QUE DESEAN CONCEBIR

Se puede ofrecer tecnología de reproducción asistida tras la supresión con agonistas de la hormona liberadora de

gonadotropina (GnRH, por sus siglas en inglés) de depósito o un tratamiento médico a corto plazo. En casos seleccionados, puede estar indicada la cirugía.

## Terapias médicas

En una revisión reciente se analizó el tratamiento médico de la adenomiosis.<sup>118</sup> Las siguientes terapias ayudarán a las mujeres que desean tener hijos:

- El tratamiento con *inhibidores de la aromatasa* como letrozol 2,5 mg al día durante un máximo de 12 semanas se comparó favorablemente con la inyección de GnRH de depósito de 3,6 mg para reducir el volumen del adenomioma.<sup>119</sup>
- **Tratamiento antiplaquetario:** en experimentos con ratones, un ensayo de tratamiento antiplaquetario con ozagrel mostró resultados beneficiosos en la reducción de la adenomiosis.<sup>120</sup>
- Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRHa, por sus siglas en inglés) también pueden tener un efecto beneficioso al reducir la adenomiosis.<sup>3,117</sup>
- Se han aprobado combinaciones de análogos de la GnRH (como elagolix con estradiol y noretindrona,

y relugolix con estradiol y noretindrona)<sup>121-124</sup> para personas con fibromas uterinos y aquellas con fibromas y adenomiosis. No obstante, la eficacia de estos tratamientos no se ha investigado específicamente en casos de adenomiosis aislada. Se ha observado que elagolix es menos eficaz que el agonista de la GnRH de depósito en la adenomiosis.

### Tratamiento con análogos de la hormona liberadora de gonadotropina

La medicación con GnRHa en la terapia de reemplazo de estrógenos ha dado lugar a muchos embarazos tras el tratamiento.<sup>122</sup> Se ha observado que el tratamiento con agonistas de la GnRH tiene un efecto positivo sobre los marcadores de implantación endometrial.<sup>123</sup> Inducen un efecto antiproliferativo en los tejidos, provocan la apoptosis en las lesiones y disminuyen la reacción inflamatoria y la angiogénesis.<sup>123</sup>

Las mujeres sometidas a transferencia de embriones congelados tras un tratamiento prolongado con agonistas de la GnRH mostraron tasas significativamente más altas de embarazos clínicos y en curso en comparación con las que no fueron tratadas con GnRHa.<sup>125,126</sup> Puede ser prudente extraer oocitos y congelar embriones antes de la regulación a la baja para mejorar las tasas de embarazo clínico.

### Tratamiento quirúrgico con preservación del útero

#### Indicaciones para la cirugía

Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico conservador incluyen:

- Adenomioma focal.<sup>127</sup>
- Fracasos del tratamiento de IVF, especialmente en mujeres ≤ 39 años de edad.<sup>128</sup>

Los avances en las técnicas quirúrgicas de mínimo acceso han mejorado los resultados en la adenomiosis.<sup>129</sup> Se sabe que el tejido de adenomiosis se incrusta profundamente en el miometrio, lo que a menudo dificulta la extirpación completa de la lesión.<sup>130</sup> El intento de reseca este tejido va acompañado invariablemente de la extirpación del miometrio normal adyacente y puede resultar destructivo para la pared uterina, debido a la posibilidad de que deje zonas débiles.<sup>75</sup> Además, la recurrencia de la adenomiosis puede ser rápida.<sup>131</sup>

### Técnicas de conservación del útero

Se pueden realizar diversas intervenciones quirúrgicas.<sup>132</sup> Se prefiere la vía laparoscópica a la laparotomía. Las intervenciones pueden incluir:<sup>75</sup>

- Extirpación completa de la lesión de adenomiosis:

- *Adenomomectomía*: se realiza en casos de adenomiosis localizada.<sup>133</sup> El procedimiento también se puede llevar a cabo en algunos casos de adenomiosis difusa con una reconstrucción cuidadosa de la pared uterina, de manera que se mantenga la integridad de esta última.<sup>133</sup>
- La cistectomía puede realizarse en la adenomiosis focal quística.<sup>51,134,135</sup>

Tras la adenomomectomía, el defecto puede cerrarse por capas, como se realiza convencionalmente.<sup>77,132,136,137</sup> Se pueden utilizar modificaciones en la reconstrucción de la pared uterina mediante sutura en forma de U,<sup>137</sup> colgajos superpuestos<sup>138</sup> o el método de triple colgajo.<sup>133</sup>

- *Procedimiento citorreductor/adenomomectomía parcial*: este método se utiliza en la adenomiosis difusa. El procedimiento tiene como objetivo preservar una cantidad crítica de miometrio sano.<sup>131,139,140</sup>

Para llevar a cabo la cirugía citorreductora o la adenomomectomía parcial, se pueden emplear diversas técnicas, entre ellas:

- La técnica clásica, como la técnica de incisión transversal en H,<sup>138</sup> la resección en cuña de la pared uterina<sup>140</sup> o la disección asimétrica del útero.<sup>131</sup> Por lo general, se siguen las técnicas de cierre estándar.

La mayoría de los casos documentados de extirpación de adenomiosis difusa se han realizado mediante cirugía abierta, lo que probablemente aborda los retos específicos que se plantean durante estas operaciones. Para superar estas dificultades, el Dr. Hisao Osada, cirujano reproductivo de Japón, introdujo en 2011 una técnica quirúrgica abierta asistida por laparoscopia. Esta técnica hace hincapié en la extirpación completa del tejido de adenomiosis, emplea medidas preventivas para controlar la pérdida de sangre y reconstruye la pared uterina mediante un método de triple colgajo. En comparación con otros métodos quirúrgicos para tratar la adenomiosis difusa, la técnica de Osada<sup>133,141</sup> ha demostrado resultados superiores en términos de resultados del embarazo.

- Se ha descrito un método vaginal asistido por laparoscopia para la extirpación.<sup>75</sup>
- También se ha realizado la adenomomectomía robótica, incluso en casos de JCA.<sup>142,143</sup>

Es obligatoria la evaluación preoperatoria mediante imagenología para determinar la ubicación y el tamaño/ extensión de la lesión.<sup>75</sup>

- *Técnicas no excisionales*: como la electrocoagulación laparoscópica del adenomioma y la oclusión de la arteria uterina.<sup>140,144,145</sup> Aún no se han publicado los efectos sobre la fertilidad y los resultados de un útero con cicatrices.<sup>146,147</sup> Por el momento, estas opciones de tratamiento no pueden recomendarse de forma rutinaria a las mujeres que desean tener hijos.

- **Histeroscopia quirúrgica:** se ha utilizado un resectoscopio para resecar selectivamente las lesiones de adenomiosis mediante histeroscopia. Sin embargo, no es una opción de tratamiento de primera línea para las mujeres con adenomiosis. Puede ser un recurso viable solo en casos seleccionados en los que la lesión de adenomiosis es focal y subendometrial.<sup>148,149</sup>

La concepción natural ha demostrado ser exitosa después de la cirugía conservadora. Según un estudio de Saremi et al., el 30 % de las mujeres que intentaron concebir después de la cirugía lograron embarazos clínicos, ya fuera por concepción natural o asistida.<sup>132</sup> Osada et al. también han informado de concepciones naturales después de la adenomiotomía.<sup>133</sup>

## TRATAMIENTO MÉDICO O QUIRÚRGICO DE LA ADENOMIOSIS

Existen planes de tratamiento tanto médicos como quirúrgicos para los casos de baja fertilidad y/o pérdidas del embarazo.<sup>2</sup> El recurso a la cirugía es excepcional y no es habitual en pacientes infértiles. Existe una propensión a debilitar la pared miometrial con la extirpación de la adenomiosis, lo que conlleva un mayor riesgo de rotura uterina durante el embarazo posterior.<sup>20</sup> El tratamiento previo a la IVF con el uso de GnRHa es menos invasivo y puede resultar más seguro y razonable en muchos casos de adenomiosis en los que se desea concebir.<sup>21</sup>

## CONTROL DE LOS SÍNTOMAS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA

Los resultados de las pacientes tras la cirugía se resumen en la **Tabla 7**.

## FERTILIDAD DESPUÉS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las técnicas quirúrgicas conservadoras para la adenomiosis pueden provocar alteraciones en la anatomía uterina, adherencias pélvicas, adherencias intrauterinas y reducción de la capacidad uterina.<sup>75</sup> Estos resultados pueden dificultar las tasas de embarazo posoperatorio.<sup>130</sup>

A pesar de estos retos, se ha informado de una tasa bruta de partos superior al 70 % tras la cirugía citorreductora.<sup>75</sup> Esta cifra puede compararse con las tasas de embarazo de aproximadamente el 50 % tras el tratamiento quirúrgico de los miomas, y se puede concluir que la cirugía citorreductora para la adenomiosis ofrece un resultado razonablemente bueno con respecto a la fertilidad posterior.<sup>149</sup> Cabe señalar que se carece de estudios prospectivos controlados sobre la influencia de la adenomiosis en la fertilidad.<sup>150-152</sup>

Las tasas de concepción tras la extirpación parcial de la adenomiosis son del 46,8 %, mientras que tras la extirpación completa son del 60,5 %.<sup>75</sup> Sin embargo, en un estudio se informó de una tasa total de embarazos clínicos del 31,4 % tras una cirugía de conservación del útero para la adenomiosis.<sup>128</sup> Al agrupar los casos en grupos de edad  $\leq 39$  años y  $\geq 40$  años, se observaron tasas de embarazo clínico del 41,3 % y del 3,7 %, respectivamente. Las tasas de embarazo clínico en el grupo de  $\geq 40$  años fueron significativamente más bajas y, en la mayoría de los embarazos, se produjeron abortos espontáneos.<sup>128</sup>

Las tasas de aborto espontáneo tras la extirpación parcial son del 26,7 % y tras la extirpación completa de la adenomiosis son del 16,9 %, lo que indica un aumento de la fertilidad tras la cirugía para la adenomiosis.<sup>75</sup> El tratamiento combinado con cirugía conservadora y GnRHa frente al tratamiento solo con GnRHa reveló que la cirugía se asocia con un aumento de las tasas de embarazo.<sup>132,133</sup>

## Papel del análogo de la hormona liberadora de gonadotropina en combinación con la cirugía para preservar la fertilidad

El papel del GnRHa en las mujeres sometidas a cirugía de preservación de la fertilidad por adenomiosis no está claro.<sup>75</sup> Los beneficios propuestos del empleo de estos agentes incluyen una reducción de la vascularización del útero, la anemia y el sangrado operatorio.<sup>75,136</sup> Sin embargo, estos agentes pueden afectar a la capacidad de reconocer las áreas de adenomiosis y diferenciarlas del miometrio normal.<sup>136</sup> Además, se asocia a una mayor probabilidad de entrada involuntaria en el endometrio.<sup>136</sup>

## Técnicas de reproducción asistida después de la cirugía

La mayoría de los estudios permitieron intentos de concepción tres meses después de la cirugía por adenomiosis.<sup>50,131</sup> Tras la intervención quirúrgica por adenomiosis, la ART aumentó las tasas de concepción en comparación con los ciclos naturales.<sup>134</sup> Se prefiere una única transferencia de embrión (ET, por sus siglas en inglés) para evitar el riesgo de rotura uterina en embarazos múltiples.<sup>151</sup>

## Rotura uterina

Existe riesgo de rotura uterina durante el embarazo y el parto tras una cirugía conservadora para la adenomiosis, ya que el útero puede haber perdido resistencia a la tracción.<sup>151-153</sup> Se han propuesto procedimientos quirúrgicos más seguros para garantizar una cicatrización adecuada de la herida uterina tras la intervención

TABLA 7. Tabla de evidencia: resultados tras la cirugía para la adenomiosis.

| Autores (año)                          | Diseño del estudio | Intervención quirúrgica                                | Número de casos                              | Dismenorrea                                                            | Menorragia                                                         | Tasa de embarazo                                                                                            | Aborto espontáneo                   |
|----------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| Saremi et al. (2012) <sup>132</sup>    | Prospectivo        | Adenomomectomía                                        | 103 adenomiosis grave                        | En el 40 %                                                             | En el 65 %                                                         | 21/70 (30 %)                                                                                                | 4/21 (19 %)                         |
| Osada et al. (2012) <sup>133</sup>     | Prospectivo        | Adenomomectomía (método de triple colgajo)             | 104 adenomiosis                              | VAS preoperatoria 10-1,67 (2 años después de la operación)             | VAS preoperatoria 10-2,87 (2 años después de la operación)         | 16/26 (61,5 %)                                                                                              | 2/26 (12,5 %)                       |
| Al Jama (2011) <sup>148</sup>          | Retrospectivo      | GnRHa frente a GnRHa + Sx                              | 40; (A) GnRHa-22 (B) GnRHa + Sx-18           | (B) En 15/18 (83,3 %)                                                  | (B) En 15/18 (83,3 %)                                              | 3/22 (13,6 %) en (A) 8/18 (44,4 %) en (B)                                                                   | 1/2 (50 %) en (A) 2/8 (25 %) en (B) |
| Sun et al. (2011) <sup>140</sup>       | Retrospectivo      | Adenomomectomía modificada, resección en cuña          | 24                                           | En el 91,2 % (resección completa), en el 88,9 % (resección incompleta) | En el 40 % (resección completa), en el 50 % (resección incompleta) | 3/8 (37,5 %)                                                                                                | 5/8 (62,5 %)                        |
| Nishida et al. (2010) <sup>130</sup>   | Retrospectivo      | Contras Sx                                             | 44                                           | 9,4-0,8                                                                | Mejora                                                             | 2/2; uno normal, uno ectópico                                                                               |                                     |
| Wang et al. (2009) <sup>131</sup>      | Retrospectivo      | Contras Sx ± GnRHa (A), solo GnRHa (B)                 | 65; 28 (A), 37 (B)                           | (A) > (B)                                                              |                                                                    | Tasas de embarazo y parto a los 3 años en (A) frente a (B) (46,4 % frente a 10,8 % y 32,1 % frente a 8,1 %) | 4/13 (14,3 %) en (A)                |
| Takeuchi et al. (2006) <sup>137</sup>  | Prospectivo        | Adenomomectomía laparoscópica e histeroplastia         | 14 adeno                                     | VAS 2,5                                                                |                                                                    | 2/8 (25 %)                                                                                                  |                                     |
| Fujishita et al. (2004) <sup>138</sup> | Retrospectivo      | Reducción clásica antigua frente a nueva incisión en H | Antigua (5) frente a nueva incisión en H (6) | Old (18%) new H incision (55%)                                         |                                                                    | 2/4 (50 %)                                                                                                  |                                     |

(Adeno: adenomiosis; Cons Sx: cirugía conservadora; GnRHa: análogo de la hormona liberadora de gonadotropina; Sx: cirugía; VAS: escala visual analógica)

quirúrgica.<sup>130</sup> Se observó que en algunos casos puede ser necesaria una histerectomía periparto.<sup>153</sup>

## CONCLUSIÓN

La adenomyosis puede desempeñar un papel causal importante en la RPL y el RIF. Mantener un alto índice de sospecha de la enfermedad tiene una gran importancia. Los antecedentes de fallos de implantación y/o abortos espontáneos suelen dictar un enfoque activo mediante opciones médicas y/o quirúrgicas. Los beneficios de las opciones de tratamiento deben confirmarse mediante estudios comparativos en este grupo de mujeres. Tanto las modalidades de tratamiento médico como las quirúrgicas requieren tiempo antes de intentar el embarazo. Por lo tanto, es aconsejable congelar los oocitos antes de tratar la adenomyosis. Sin la aplicación de una o ambas formas de tratamiento, los resultados del embarazo suelen ser malos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer los esfuerzos del Dr. Vishesh Khanna en la recopilación, edición y preparación del manuscrito. Las aportaciones cruciales del Dr. Jyoti Chakraverty, el Dr. Puneet Jain, el Dr. Pankaj Kumar, el Dr. Vineet Sethia, el Dr. Karn Bhardwaj, el Dr. Rajeev Choudhary, la Dra. Mamta Mittal, la Dra. Sonal Sharma, la Dra. Priyanka Suhag y el Dr. Sai Deepashri también han contribuido a la finalización de este artículo.

## REFERENCIAS

- 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):943-50.
- Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(2):164-85.
- Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(6):715-26.
- Wang PH, Su WH, Sheu BC, Liu WM. Adenomyosis and its variance: adenomyoma and female fertility. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48(3):232-8.
- Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis: review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol*. 2011;18(4):428-37.
- Benson RC, Sneed VD. Adenomyosis: a reappraisal of symptomatology. *Am J Obstet Gynecol*. 1958;76(5):1044-57.
- Emge LA. The elusive adenomyosis of the uterus. Its historical past and its present state of recognition. *Am J Obstet Gynecol*. 1962;83:1541-63.
- Levgur M, Abadi MA, Tucker A. Adenomyosis: symptoms, histology, and pregnancy terminations. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):688-91.
- Exacoustos C, Manganaro L, Zupi E. Imaging for the evaluation of endometriosis and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2014;28(5):655-81.
- Brosens I, Derwig I, Brosens J, Fusi L, Benagiano G, Pijnenborg R. The enigmatic uterine junctional zone: the missing link between reproductive disorders and major obstetrical disorders? *Hum Reprod*. 2010;25(3):569-74.
- 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*. 2006;113(8):902-8.
- Tamai K, Togashi K, Ito T, Morisawa N, Fujiwara T, Koyama T, et al. MR imaging findings of adenomyosis: correlation with histopathologic features and diagnostic pitfalls. *Radiographics*. 2005;25(1):21-40.
- Nadella SP, Oshodi C, Castellanos ME. Incidence of adenomyosis in chronic pelvic pain patients undergoing hysterectomy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;24(7):S68.
- Matalliotakis IM, Katsikis IK, Panidis DK. Adenomyosis: what is the impact on fertility? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005;17(3):261-4.
- Azziz R. Adenomyosis: current perspectives. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1989;16(1):221-35.
- Leyendecker G, Kunz G. Endometriosis and adenomyosis. *Zentralbl Gynakol*. 2005;127:288-94.
- Leyendecker G, Kunz G, Kissler S, Wildt L. Adenomyosis and reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):523-46.
- Ben Hamouda S, Ouerdiane N, Ben Zina H, Masmoudi A, Ennine I, Bouguerra B, et al. Adenomyosis at hysterectomy. *Tunis Med*. 2007;85:559-62.
- 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.
- 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*. 2016;14(1):60.
- Younes G, Tulandi T. Effects of adenomyosis on in vitro fertilization treatment outcomes: a meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;108(3):483-90.e3.
- Sharma S, Bathwal S, Agarwal N, Chattopadhyay R, Saha I, Chakravarty B. Does presence of adenomyosis effect reproductive outcome a retrospective analysis of 607 patients having endometriosis, endometriosis with adenomyosis and only adenomyosis who underwent IVF/ ICSI. *Fertil Steril*. 2015;104(3 Suppl):e160.

23. Ballester M, d'Argent EM, Morcel K, Belaisch-Allart J, Nisolle M, Daraï E. Cumulative pregnancy rate after ICSI- IVF in patients with colorectal endometriosis: results of a multicentre study. *Hum Reprod.* 2012; 27(4):1043-9.
24. 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.
25. 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.
26. Youm HS, Choi YS, Han HD. In vitro fertilization and embryo transfer outcomes in relation to myometrial thickness. *J Assist Reprod Genet.* 2011;28(11):1135-40.
27. 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.* 2014;29(5):606-11.
28. Costello MF, Lindsay K, McNally G. The effect of adenomyosis on in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection treatment outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;158(2):229-34.
29. 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.* 2010;151(1):62-5.
30. Salim R, Riris S, Saab W, Abramov B, Khadum I, Serhal P. Adenomyosis reduces pregnancy rates in infertile women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online.* 2012;25(3):273-7.
31. Bazot M, Fiori O, Daraï E. Adenomyosis in endometriosis prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2006;21(4):1101-2.
32. 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.
33. Bazot M, Daraï E, Hourani R, Thomassin I, Cortez A, Uzan S, et al. Deep pelvic endometriosis: MR imaging for diagnosis and prediction of extension of disease. *Radiology.* 2004;232:379-89.
34. Larsen SB, Lundorf E, Forman A, Dueholm M. Adenomyosis and junctional zone changes in patients with endometriosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;157(2):206-11.
35. Exacoustos C, Luciano D, Corbett B, De Felice G, Di Felicianantonio M, Luciano A, et al. The uterine junctional zone: a 3-dimensional ultrasound study of patients with endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(3):248.e1-7.
36. Benagiano G, Brosens I. The history of endometriosis: identifying the disease. *Hum Reprod.* 1991;6(7):963-8.
37. Benagiano G, Brosens I. History of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):449-63.
38. Benagiano G, Brosens I. Who identified endometriosis? *Fertil Steril.* 2011;95(1):13-6.
39. Benagiano G, Brosens I, Carrara S. Adenomyosis: new knowledge is generating new treatment strategies. *Womens Health (Lond).* 2009;5(3):297-311.
40. 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.
41. 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.
42. Taran FA, Weaver AL, Coddington CC, Stewart EA. Understanding adenomyosis: a case control study. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1223-8.
43. Nomellini RS, Ferreira FA, Borges RC, Adad SJ, Murta EF. Frequency of endometriosis and adenomyosis in patients with leiomyomas, gynecologic premalignant, and malignant neoplasias. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013;40(1):40-4.
44. Güzel Aİ, Akselim B, Erkinç S, Kokanalı K, Tokmak A, Dolmuş B, et al. Risk factors for adenomyosis, leiomyoma and concurrent adenomyosis and leiomyoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(6):932-7.
45. Ryan GL, Stolpen A, Van Voorhis BJ. An unusual cause of adolescent dysmenorrhea. *Obstet Gynecol.* 2006;108(4):1017-22.
46. Farquhar C, Brosens I. Medical and surgical management of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006;20(4):603-16.
47. Parazzini F, Vercellini P, Panazza S, Chatenoud L, Oldani S, Crosignani PG. Risk factors for adenomyosis. *Hum Reprod.* 1997;12:1275-9.
48. Vercellini P, Parazzini F, Oldani S, Panazza S, Bramante T, Crosignani PG. Adenomyosis at hysterectomy: a study on frequency distribution and patient characteristics. *Hum Reprod.* 1995;10(5):1160-2.
49. Takeda A, Sakai K, Mitsui T, Nakamura H. Laparoscopic management of juvenile cystic adenomyoma of the uterus: report of two cases and review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol.* 2007;14(3):370-4.
50. Kriplani A, Mahey R, Agarwal N, Bhatla N, Yadav R, Singh MK. Laparoscopic management of juvenile cystic adenomyoma: four cases. *J Minim Invasive Gynecol.* 2011;18(3):343-8.
51. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Kumakiri J, Kuroda K, Jinushi M. Diagnosis, laparoscopic management, and histopathologic findings of juvenile cystic adenomyoma: a review of nine cases. *Fertil Steril.* 2010;94(3):862-8.

52. Dogan E, Gode F, Saatli B, Seçil M. Juvenile cystic adenomyosis mimicking uterine malformation: a case report. *Arch Gynecol Obstet*. 2008;278(6):593-5.
53. Riggs JC, Lim EK, Liang D, Bullwinkel R. Cesarean section as a risk factor for the development of adenomyosis uteri. *J Reprod Med*. 2014;59(1-2):20-4.
54. 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? *Gynecol Oncol*. 1995;58(1):86-91.
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. Green AR, Styles JA, Parrott EL, Gray D, Edwards RE, Smith AG, et al. Neonatal tamoxifen treatment of mice leads to adenomyosis but not uterine cancer. *Exp Toxicol Pathol*. 2005;56(4-5):255-63.
57. Ferenczy A. Pathophysiology of adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4(4):312-22.
58. Ostrzenski A. Extensive iatrogenic adenomyosis after laparoscopic myomectomy. *Fertil Steril*. 1998;69(1):143-5.
59. Ota H, Igarashi S, Hatazawa J, Tanaka T. Is adenomyosis an immune disease? *Hum Reprod Update*. 1998;4(4):360-7.
60. Bergeron C, Amant F, Ferenczy A. Pathology and physiopathology of adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):511-21.
61. Bedaiwy MA, Dahoud W, Skomorovska-Prokvolit Y, Liua JH, Falcone T, Mesiano S. Expression of progesterone receptor isoforms-A and -B in adenomyosis. *Fertil Steril*. 2013;100(3 Suppl 1):S387.
62. Matsumoto Y, Iwasaka T, Yamasaki F, Sugimori H. Apoptosis and Ki-67 expression in adenomyotic lesions and in the corresponding eutopic endometrium. *Obstet Gynecol*. 1999;94(1):71-7.
63. Propst AM, Quade BJ, Gargiulo AR, Nowak RA, Stewart EA. Adenomyosis demonstrates increased expression of the basic fibroblast growth factor receptor/ligand system compared with autologous endometrium. *Menopause*. 2001;8(5):368-71.
64. Sasson IE, Taylor HS. Stem cells and the pathogenesis of endometriosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1127:106-15.
65. Szubert M, Koziróg E, Olszak O, Krygier-Kurz K, Kazmierczak J, Wilczynski J. Adenomyosis and Infertility- Review of Medical and Surgical Approaches. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(3):1235.
66. Du H, Taylor HS. Stem cells and female reproduction. *Reprod Sci*. 2009;16(2):126-39.
67. Bragheto AM, Caserta N, Bahamondes L, Petta CA. Effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the treatment of adenomyosis diagnosed and monitored by magnetic resonance imaging. *Contraception*. 2007;76(3):195-9.
68. Huang FJ, Kung FT, Chang SY, Hsu TY. Effects of short- course buserelin therapy on adenomyosis. A report of two cases. *J Reprod Med*. 1999;44(8):741-4.
69. McCausland AM. Hysteroscopic myometrial biopsy: its use in diagnosing adenomyosis and its clinical application. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(6 Pt 1):1619-26.
70. Koike H, Egawa H, Ohtsuka T, Yamaguchi M, Ikenoue T, Mori N. Correlation between dysmenorrheic severity and prostaglandin production in women with endometriosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1992;46(2):133-7.
71. Parker JD, Leondires M, Sinaii N, Premkumar A, Nieman LK, Stratton P. Persistence of dysmenorrhea and nonmenstrual pain after optimal endometriosis surgery may indicate adenomyosis. *Fertil Steril*. 2006;86(3):711-5.
72. Shrestha A, Sedai LB. Understanding clinical features of adenomyosis: a case control study. *Nepal Med Coll J*. 2012;14(3):176-9.
73. Levгур M. Diagnosis of adenomyosis: a review. *J Reprod Med*. 2007;52(3):177-93.
74. McElin TW, Bird CC. Adenomyosis of the uterus. *Obstet Gynecol Annu*. 1974;3:425-41.
75. Grimbizis GF, Mikos T, Tarlatzis B. Uterus-sparing operative treatment for adenomyosis. *Fertil Steril*. 2014;101(2):472-87.
76. Gilks CB, Clement PB, Hart WR, Young RH. Uterine adenomyomas excluding atypical polypoid adenomyomas and adenomyomas of endocervical type: a clinicopathologic study of 30 cases of an underemphasized lesion that may cause diagnostic problems with brief consideration of adenomyomas of other female genital tract sites. *Int J Gynecol Pathol*. 2000;19(3):195-205.
77. Grimbizis GF, Mikos T, Zepiridis L, Theodoridis T, Miliaras D, Tarlatzis BC, et al. Laparoscopic excision of uterine adenomyomas. *Fertil Steril*. 2008;89(4):953-61.
78. Wang JH, Wu RJ, Xu KH, Lin J. Single large cystic adenomyoma of the uterus after cornual pregnancy and curettage. *Fertil Steril*. 2007;88(4):965-7.
79. Mazur MT. Atypical polypoid adenomyomas of the endometrium. *Am J Surg Pathol*. 1981;5:473-82.
80. Gilks CB, Young RH, Clement PB, Hart WR, Scully RE. Adenomyomas of the uterine cervix of endocervical type: a report of ten cases of a benign cervical tumor that may be confused with adenoma malignum [corrected]. *Mod Pathol*. 1996;9(3):220-4.
81. Dueholm M. Transvaginal ultrasound for diagnosis of adenomyosis: a review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):569-82.
82. 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.

83. Reinhold C, Tafazoli F, Wang L. Imaging features of adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4:337-49.
84. Bromley B, Shipp TD, Benacerraf B. Adenomyosis: sonographic findings and diagnostic accuracy. *J Ultrasound Med*. 2000;19(8):529-34.
85. Kepkep K, Tuncay YA, Göynümer G, Tatal E. Transvaginal sonography in the diagnosis of adenomyosis: which findings are most accurate? *Ultrasound Gynecol Obstet*. 2007;30(3):341-5.
86. Van den Bosch T, Dueholm M, Leone FP. Terms, definitions and measurements to describe sonographic features of myometrium and uterine masses: a consensus opinion from the Morphological Uterus Sonographic Assessment (MUSA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(3):284-98.
87. Alabiso G, Alio L, Arena S, Barbasetti di Prun A, Bergamini V, et al. Adenomyosis: What the patient needs. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016;23(4):476-88.
88. Sakhel K, Abuhamad A. Sonography of adenomyosis. *J Ultrasound Med*. 2012;31:805-8.
89. Reinhold C, Tafazoli F, Mehio A, Wang L, Atri M, Siegelman ES, et al. Uterine adenomyosis: endovaginal US and MR imaging features with histopathologic correlation. *Radiographics*. 1999;19:S147-60.
90. Shwayder J, Sakhel K. Imaging for uterine myomas and adenomyosis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(3):362-76.
91. Exacoustos C, Brienza L, Di Giovanni A, Szabolcs B, Romanini ME, Zupi E, et al. Adenomyosis: three-dimensional sonographic findings of the junctional zone and correlation with histology. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(4):471-9.
92. Di Donato N, Bertoldo V, Montanari G, Zannoni L, Caprara G, Seracchioli R. Question mark form of uterus: a simple sonographic sign associated with the presence of adenomyosis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(1):126-7.
93. Andres MP, Borrelli GM, Ribeiro J, Baracat EC, Abrão MS, Kho RM. Transvaginal ultrasound for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;S1553-4650(17):31113-5.
94. Mavrellos D, Holland TK, O'Donovan O, Khalil M, Ploumpidis G, Jurkovic D, et al. The impact of adenomyosis on the outcome of IVF-embryo transfer. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(5):549-54.
95. Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2009;201(1):107.e1-6.
96. Dueholm M, Lundorf E, Hansen ES, Sørensen JS, Ledertoug S, Olesen F. Magnetic resonance imaging and transvaginal ultrasonography for the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril*. 2001;76(3):588-94.
97. Ascher SM, Arnold LL, Patt RH, Schrufer JJ, Bagley AS, Semelka RC, et al. Adenomyosis: prospective comparison of MR imaging and transvaginal sonography. *Radiology*. 1994;190(3):803-6.
98. Togashi K, Ozasa H, Konishi I, Itoh H, Nishimura K, Fujisawa I, et al. Enlarged uterus: differentiation between adenomyosis and leiomyoma with MR imaging. *Radiology*. 1989;171(2):531-4.
99. Champaneria R, Abedin P, Daniels J, Balogun M, Khan KS. Ultrasound scan and magnetic resonance imaging for the diagnosis of adenomyosis: systematic review comparing test accuracy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89(11):1374-84.
100. 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.
101. Hoad CL, Raine-Fenning NJ, Fulford J, Campbell BK, Johnson IR, Gowland PA. Uterine tissue development in healthy women during the normal menstrual cycle and investigations with magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(2):648-54.
102. Tocci A, Greco E, Ubaldi FM. Adenomyosis and 'endometrial-subendometrial myometrium unit disruption disease' are two different entities. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(2):281-91.
103. Gordts S, Brosens JJ, Fusi L, Benagiano G, Brosens I. Uterine adenomyosis: a need for uniform terminology and consensus classification. *Reprod Biomed Online*. 2008;17(2):244-8.
104. Gordts S, Campo R, Brosens I. Hysteroscopic diagnosis and excision of myometrial cystic adenomyosis. *Gynecol Surg*. 2014;11(4):273-8.
105. Molinas CR, Campo R. Office hysteroscopy and adenomyosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2006;20(4):557-67.
106. Fernández C, Ricci P, Fernández E. Adenomyosis visualized during hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*. 2007;14(5):555-6.
107. Popp LW, Schwiedessen JP, Gaetje R. Myometrial biopsy in the diagnosis of adenomyosis uteri. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(3):546-9.
108. Brosens JJ, Barker FG. The role of myometrial needle biopsies in the diagnosis of adenomyosis. *Fertil Steril*. 1995;63(6):1347-9.
109. 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.
110. Leyendecker G, Bilgicildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(4):917-32.

111. Campo S, Campo V, Benagiano G. Adenomyosis and infertility. *Reprod Biomed Online*. 2012;24(1):35-46.
112. Shukla A, Chattopadhyay R, Ghosh S, Haseena S, Goswami S, Chakravarty B. Evaluation of the pregnancy outcomes with surrogacy in infertile women with adenomyosis following failed intracytoplasmic sperm injection (ICSI). *Fertil Steril*. 2013;100(3):S389
113. Brosens I, Pijnenborg R, Benagiano G. Defective myometrial spiral artery remodelling as a cause of major obstetrical syndromes in endometriosis and adenomyosis. *Placenta*. 2013;34(2):100-5.
114. Hashimoto A, Iriyama T, Sayama S, Nakayama T, Komatsu A, Miyauchi A, et al. Adenomyosis and adverse perinatal outcomes: increased risk of second trimester miscarriage, preeclampsia, and placental malposition. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(3):364-9.
115. 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.
116. Quinn M. Uterine innervation in adenomyosis. *J Obstet Gynaecol*. 2007;27(3):287-91.
117. Kunz G, Leyendecker G. Uterine peristaltic activity during the menstrual cycle: characterization, regulation, function and dysfunction. *Reprod Biomed Online*. 2002;4(Suppl 3):5-9.
118. Mehasseb MK, Bell SC, Pringle JH, Habiba MA. Uterine adenomyosis is associated with ultrastructural features of altered contractility in the inner myometrium. *Fertil Steril*. 2010;93(7):2130-6.
119. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012;91(4):489-95. Erratum in: *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021.
120. Zhu B, Chen Y, Shen X, Liu X, Guo SW. Anti-platelet therapy holds promises in treating adenomyosis: experimental evidence. *Reprod Biol Endocrinol*. 2016;14(1):66.
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, Masuzaki H. Decreased expression of human heat shock protein 70 in the endometria and pathological lesions of women with adenomyosis and uterine myoma after GnRH agonist therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;187:6-13.
123. 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.
124. Kavoussi SK, Esqueda AS, Jukes LM. Elagolix to medically treat a uterine adenomyoma: A case report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;247:266-267.
125. Niu Z, Chen Q, Sun Y, Feng Y. Long-term pituitary downregulation before frozen embryo transfer could improve pregnancy outcomes in women with adenomyosis. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(12):1026-30.
126. Younes G, Tulandi T. Conservative surgery for adenomyosis and results: a systematic review. *J Minim Invasive Gynecol*. 2017;S1553-4650(17):30402-8.
127. Kishi Y, Yabuta M, Taniguchi F. Who will benefit from uterus- sparing surgery in adenomyosis-associated subfertility? *Fertil Steril*. 2014;102(3):802-7.e1.
128. Mikos T, Downes E. Ambulatory Gynecology: what can we do? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2005;19(5):647-61.
129. Koo YJ, Im KS, Kwon YS. Conservative surgical treatment combined with GnRH agonist in symptomatic uterine adenomyosis. *Pak J Med Sci*. 2011;27(2):365-70.
130. Nishida M, Takano K, Arai Y, Ozone H, Ichikawa R. Conservative surgical management for diffuse uterine adenomyosis. *Fertil Steril*. 2010;94(2):715-9.
131. 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.
132. Saremi A, Bahrami H, Salehian P, Hakak N, Pooladi A. Treatment of adeno-myomectomy in women with severe uterine adenomyosis using a novel technique. *Reprod Biomed Online*. 2014;28(6):753-60.
133. Osada H, Silber S, Kakinuma T, Nagaishi M, Kato K, Kato O. Surgical procedure to conserve the uterus for future pregnancy in patients suffering from massive adenomyosis. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(1):94-9.
134. Protopapas A, Millingos S, Markaki S, Loutradis D, Haidopoulos D, Sotiropoulou M, et al. Cystic uterine tumors. *Gynecol Obstet Invest*. 2008;65(4):275-80.
135. Hyams LL. Adenomyosis, its conservative surgical treatment (hysteroplasty) in young women. *N Y State J Med*. 1952;52(22):2778-84.
136. Dubuisson JB, Fauconnier A, Deffarges JV, Norgaard C, Kreiker G, Chapron C. Pregnancy outcome and deliveries following laparoscopic myomectomy. *Hum Reprod*. 2000;15(4):869-73.
137. Takeuchi H, Kitade M, Kikuchi I, Shimanuki H, Kumakiri J, Kitano T, et al. Laparoscopic adeno-myomectomy and hysteroplasty: a novel method. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(2):150-4.
138. Fujishita A, Masuzaki H, Khan KN, Kitajima M, Ishimaru T. Modified reduction surgery for adenomyosis. A preliminary report of the transverse H incision technique. *Gynecol Obstet Invest*. 2004;57(3):132-8.
139. Wood C. Surgical and medical treatment of adenomyosis. *Hum Reprod Update*. 1998;4(4):323-36.

140. Sun AJ, Luo M, Wang W, Chen R, Lang JH. Characteristics and efficacy of modified adeno-myomectomy in the treatment of uterine adenomyoma. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(9):1322-6.
141. Lu C, Corbett C, Elliott JE, Evans D. Fertility-sparing surgery for diffuse adenomyosis: a narrated, step-wise approach to the Osada procedure. *Fertil Steril*. 2022;118(3):588-90.
142. Akar ME, Leezer KH, Yalcinkaya TM. Robot-assisted laparoscopic management of a case with juvenile cystic adenomyoma. *Fertil Steril*. 2010;94(3):e55-6.
143. Phillips DR, Nathanson HG, Milim SJ, Haselkorn JS. Laparoscopic bipolar coagulation for the conservative treatment of adeno-myomata. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 1996;4(1):19-24.
144. Wood C. Adenomyosis: difficult to diagnose, and difficult to treat. *Diagn Ther Endosc*. 2001;7(2):89-95.
145. Kang L, Gong J, Cheng Z, Dai H, Liping H. Clinical application and midterm results of laparoscopic partial resection of symptomatic adenomyosis combined with uterine artery occlusion. *J Minim Invasive Gynecol*. 2009;16(2):169-73.
146. Wang CJ, Yen CF, Lee CL, Soong YK. Laparoscopic uterine artery ligation for treatment of symptomatic adenomyosis. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2002;9(3):293-6.
147. 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;2017:2518396.
148. Al Jama FE. Management of adenomyosis in subfertile women and pregnancy outcome. *Oman Med J*. 2011;26(3):178-81.
149. Somigliana E, Vercellini P, Dagupati R, Pasin R, De Giorgi O, Crosignani PG. Fibroids and female reproduction: a critical analysis of the evidence. *Hum Reprod Update*. 2007;13(5):465-76.
150. Wada S, Kudo M, Minakami H. Spontaneous uterine rupture of a twin pregnancy after a laparoscopic adenomyomectomy: a case report. *J Minim Invasive Gynecol*. 2006;13(2):166-8.
151. Levigur M. Therapeutic options for adenomyosis: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2007;276(1):1-15.
152. 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.e5-8.
153. Coghlin DG. Pregnancy with uterine adenomyoma. *Can Med Assoc J*. 1947;56:315-6.

AMOLCA