

## BIOPSIAS ENDOMETRIALES EN MUJERES CON INFERTILIDAD, PARA DETECCIÓN DE PROCESOS INFLAMATORIOS

FODOR MÓNICA F, NASIO CÉSAR D Y ALONSO EDUARDO E.

*Instituto de Anatomía Patológica de Rosario.*

### Resumen

#### Objetivo:

La biopsia endometrial en mujeres que padecen infertilidad se utiliza fundamentalmente para detectar procesos inflamatorios, los que podrían justificar falla en la implantación embrionaria y posibilitar un tratamiento adecuado. Nuestro interés es evaluar diferentes alteraciones presentes en la mucosa endometrial en este grupo seleccionado.

#### Material y Método:

Durante 4 años estudiamos 228 biopsias endometriales de mujeres con falla implantatoria reiterada, con un rango de edad entre 29 y 49 años y una media de 37 años. La toma biopsia se realizó con la pipelle de Cornier, entre los días 7 y 11 del ciclo, durante el periodo proliferativo del ciclo menstrual.

Estudiadas con técnica histológica habitual, se catalogó la morfología glandular, el epitelio superficial y el glandular, las características vasculares y la de los elementos estromales. Se analizó la presencia de lesiones asociadas.

#### Resultados:

De las 228 biopsias endometriales estudiadas, encontramos 99 con diferentes lesiones. 38 casos mostraron endometrio proliferativo irregular o desordenado, 4 pólipos endometriales, 1 con marcados signos de compresión extrínseca, 2 con endometrio secretor de tipo disociado, 21 con endometrio subdesarrollado, 3 endometritis crónica clásica y 30 casos con denso infiltrado inflamatorio, predominantemente linfocitario, sin presencia de plasmocitos.

#### Conclusión:

En la mayoría de las biopsias endometriales realizadas en mujeres que padecen infertilidad no se detectó alteración histológica (56,3%), mientras que en un número significativo de ellas (43,7%) encontramos diferentes lesiones, posibles causales del motivo de consulta. Destacamos 33 (14,5%) procesos inflamatorios, aunque solo 3 (1,3%) reunían todos los parámetros morfológicos para ser tipificados como endometritis. Las otras patologías endometriales representaron el 29,2% de nuestros casos.

Es nuestro interés jerarquizar la biopsia endometrial para poner en relieve probables causales morfológicas de infertilidad.

**Palabras Claves:** Infertilidad, biopsia endometrial, endometritis.

### *ENDOMETRIAL BIOPSIES IN WOMEN WITH INFERTILITY, FOR THE DETECTION OF INFLAMMATORY PROCESSES*

#### *Abstract*

#### *Objective:*

*The endometrial biopsy in women who suffer from infertility is basically used to detect inflammatory processes, which might explain the failure of the embryonic implantation and enable an adequate treatment. Our purpose is to evaluate different alterations found in the endometrial mucous membrane in this chosen group.*

**Materials and methods:**

For 4 years we have studied 228 endometrial biopsies in women with reiterated implantation failure, with an age range between 29 and 49 years old and an average of 37 years old. The biopsy was carried out with a Cornier Pipelle, between the days 7 and 11 of their cycle, during the proliferative phase of the menstrual cycle.

They were studied with the habitual histological technique, where the glandular morphology, the superficial epithelium and the glandular lining, the vascular and the stromal elements characteristics were classified. The presence of associated lesions was analyzed.

**Results:**

From the 228 endometrial biopsies studied, we found 99 with different lesions. 38 cases showed irregular or disordered proliferative endometrium, 4 endometrial polyps, 1 with noticeable signs of extrinsic compression, 2 with secretory endometrium of dissociated type, 21 with underdeveloped endometrium, 3 classic chronic endometritis and 30 cases of dense inflammatory infiltrate, predominantly lymphocytic, without the presence of plasma cells.

**Conclusion:**

In most of the endometrial biopsies carried out in women who suffer from infertility, a histological alteration was not detected (56.3%), while in a significant number of them (43.7%) we found different types of lesions, which could be a possible cause of the reason of consultation. We noted 33 (14.5%) inflammatory processes, although only 3 (1.3%) met the morphological criteria to be categorized as endometritis. The other endometrial pathologies represented the 29.2% of our cases.

We are interested in prioritizing the endometrial biopsy to highlight probable morphological causes of infertility.

**Key Words:** Infertility, endometrial biopsy, endometritis.

**Introducción**

La infertilidad es un problema de salud que afecta a millones de parejas a nivel mundial. Se considera infértil una pareja que durante más de un año de mantener coitos frecuentes y sin protección, no han logrado concebir un embarazo y que este llegue a término.

Pueden tipificarse como infertilidad primaria o secundaria; cuando nunca se logró concebir o cuando esta situación se presenta luego de haber tenido partos normales.<sup>1</sup>

Una cantidad elevada de alteraciones y de patologías, incluyendo las de causa endometrial, pueden estar en juego impidiendo la procreación. Por ello realizar biopsias de la mucosa endometrial suele ser altamente beneficiosa para establecer un diagnóstico.<sup>2</sup>

En el presente trabajo queremos documentar los hallazgos obtenidos en las biopsias de endometrio de mujeres que padecen infertilidad.

**Material y Método**

Al ser una de las causantes frecuentes de infertilidad la endometritis, se remitieron a patología biopsias de endometrio realizadas con la pipelle de Cornier, luego

de una histeroscopia, para investigar procesos inflamatorios que fuesen causales de impedir el implante.

Durante un periodo de 4 años se estudiaron 228 biopsias endometriales de mujeres con edades comprendidas entre 29 y 49 años, con una media de 37 años. Todas ellas habían presentado falla implantatoria reiterada o la falla al implante de un primer embrión euploide.

La pipelle de Cornier obtiene material por cepillado y por aspirado y la toma fue realizada entre los días 7 y 11 del ciclo, es decir durante el periodo proliferativo medio.

Las biopsias fueron procesadas según técnica habitual. Fijadas en formol, incluidas en parafina y analizadas en cortes de 5 micras, coloreados con Hematoxilina y Eosina (H&E).

Se evaluaron las características arquitecturales de las glándulas, del epitelio superficial de la mucosa y del epitelio glandular, los vasos, las células del estroma y fundamentalmente la presencia o ausencia de células inflamatorias. En relación a este último ítem, se analizó su conformación y su distribución dentro de la mucosa endometrial; como así también otras patologías endometriales presentes en las diferentes muestras.

## Resultados

En un periodo de 4 años se estudiaron 228 biopsias endometriales de mujeres infértiles, encontrándose diferentes lesiones.

En 129 de los casos analizados el endometrio se encontraba dentro del periodo en el que se realizó la toma de biopsia o dentro de días previos y/o posteriores a dichos días. Es decir que 107 (82,9%) de ellos estaban en el periodo proliferativo y 22 (17,1%) casos en un momento secretor inicial.

21 (9,2%) fueron categorizados como endometrio proliferativo subdesarrollado y 38 (16,7%) mostraron alteraciones interpretadas como endometrio proliferativo irregular o desordenado. Solo 3 pacientes (1,3%) evidenciaron inflamación con presencia de plasmocitos, con signos leves de inflamación y con discretos cambios reactivos del epitelio glandular y del estroma.

En 30 (13,2%) se constató moderado a denso infiltrado mononuclear, predominantemente linfocitario, con aislados polinucleares, destacándose los eosinófilos; afectando al estroma, al epitelio glandular y fundamentalmente al epitelio superficial de la mucosa endometrial. Fueron considerados como probable inflamación, a pesar de la ausencia de plasmocitos.

Además, se observaron 4 casos (1,7%) con pólipos endometriales, 1 (0,4%) con marcados signos de compresión extrínseca y 2 (0,9%) con endometrio secretor de tipo disociado.

## Discusión

La demanda de atención médica de parejas que padecen infertilidad es cada vez mayor debido a situaciones socio-ambientales o psico-sociales. Pero como sabemos muchas causas no dependen de estos factores y suelen ser orgánicas, maternas o embrionarias.

Es claramente comprensible que procesos inflamatorios que afectan al endometrio, como así también la existencia de pólipos, de fenómenos compresivos extrínsecos o de modificaciones hormonales, o las de sus receptores, impidan la implantación del embrión.<sup>1</sup>

Es bien conocido que la implantación embrionaria representa el paso más crítico del proceso reproductivo y este puede ser clasificado o separado en tres etapas, aposición, adhesión e invasión. Fundamentalmente los dos<sup>2</sup> últimos son los que se ajustan al presente estudio.

Entre los factores que deben ser estudiados en estas mujeres se encuentran aquellos que hacen a la disminución de la receptividad endometrial, como modificaciones del sistema endócrino, desarrollo endometrial inadecuado o diferentes patologías uterinas. Se agregan, alteraciones cromosómicas embrionarias y por último distintas condiciones patológicas maternas como hidrosalpinx, endometriosis y procesos que afectan al endometrio, los que dificultarían o determinarían disminución de la receptividad endometrial.

Además, la concomitancia de factores socio-ambientales y/o psico-sociales pueden jugar un papel importante en estas situaciones.<sup>1</sup>

Por lo expuesto, en el presente trabajo, intentamos analizar cuáles son las noxas físicas, morfológicas, existentes en el endometrio; aquellas que de alguna manera pueden influir de forma directa en la falla de la implantación del embrión. A pesar que este fuese previamente y de manera adecuada, controlado para esa correcta implantación.

Es así que encontramos un número significativo de patologías endometriales, que a nuestro entender, podrían ser causales de la mencionada falla implantatoria.<sup>Gráfico</sup>

Para diagramar el presente estudio, debíamos conocer el día del ciclo en el que se realizaba la toma de biopsia y analizar los hallazgos de acuerdo a tres sub-períodos

**Gráfico.** Lesiones observadas en biopsias endometriales de mujeres con infertilidad.

228 MUESTRAS ESTUDIADAS:

Endometrio adecuado al periodo	Proliferativo subdesarrollado	Proliferativo irregular	Alteración hormonal secretora	Endometritis	Inflamación	Compresión extrínseca	Pólipo endometrial
129 (56,3%)	21 (9,2%)	38 (16,7%)	2 (0,9%)	3 (1,3%)	30 (13,2%)	1 (0,4%)	4 (1,7%)

o momentos histológicos en la evolución del corto periodo proliferativo. Estos fueron definidos como inicial, comprendidos entre los días 4 y 7, proliferativo medio entre los días 8 y 11 y final los correspondientes a los días 12 a 14. De todas formas resulta dificultosa esta separación por no presentar el endometrio caracteres definidos y estables para ese momento del ciclo; como sí ocurre con aceptable exactitud en el periodo progesteronal; aunque también en él existen ciertas variaciones individuales.

Durante el periodo proliferativo, post-menstrual, entre los días 4 a 7, observamos que las glándulas son tubulares, de escaso diámetro, con luces muy estrechas o casi ausentes y que el epitelio es cúbico o plano. El estroma es predominantemente fibroide, laxo, con células de núcleos fusados y citoplasmas poco definidos. En el momento proliferativo medio las glándulas adquieren luz, el epitelio se torna más elevado y comienza a estratificarse y el estroma, aunque sigue siendo laxo, se presenta con mayor densidad celular y no fibroide. Finalmente, en el periodo tardío, las glándulas son tortuosas con epitelio pseudo-estratificado, alto y el estroma es celular, denso. La actividad mitótica se encuentra presente en todos los momentos del periodo proliferativo, siendo numerosas en las instancias finales. Por su parte los capilares varían desde estructuras telangiectásicas en los momentos iniciales, a diámetro habitual a medida que avanza el periodo.<sup>3-11</sup>

Basados en lo anterior, encontramos que muestras obtenidas en días avanzados del periodo proliferativo, mostraban morfología propia a la de momentos iniciales o post-menstruales inmediatos, con estroma fibroide y glándulas pequeñas, esparcidas, de luces estrechas y epitelios cúbicos. Estos casos, con retraso evolutivo morfológico, fueron tipificados como endometrios proliferativos subdesarrollados. Es decir que por posible alteración en la interacción de los estrógenos circulantes y/o de su relación con los receptores, no habían podido alcanzar la morfología propia al momento de la toma de biopsia, mencionado.

Otros especímenes evidenciaron glándulas voluminosas, ramificadas e irregulares, con epitelio pseudoestratificado y con estroma denso, que fueron interpretadas como endometrio proliferativo irregular o desordenado, producto de estimulación intensa o prolongada de los estrógenos.

Muestras biópsicas con morfología del periodo secretor inicial probablemente dependan del momento de

la ovulación o de trastornos progesteronales secundarios a estimulación hormonal exógena, propios del tratamiento hormonal previo a la implantación o a causas que deberían ser estudiados por otra metodología.

También, encontramos pólipos y compresión extrínseca de la mucosa por posible presencia de lesiones miometriales como miomas, adenomiosis, adenomiomas, etc.

Con respecto a la endometritis, que fuese el principal motivo de búsqueda por parte de los clínicos, resulta inusual su presencia, correspondiendo al 1,3% de nuestros casos.

Entendemos que endometritis debe ser diagnosticada cuando se observan alteraciones morfológicas reactivas de las glándulas y ante la presencia de infiltrado inflamatorio denso y proteiforme, en el que la presencia de plasmocitos es fundamental. El proceso puede estar asociado a fibrosis estromal reparativa, que habitualmente suele ser focal.

En nuestra serie solo en tres<sup>3</sup> casos pudimos encontrar esta morfología.

Resulta similar a lo publicado por otras series, en las que la endometritis no superó el 4,16%.<sup>12-14</sup>

De todas maneras, publicaciones recientes indican una prevalencia de un 30,3 % de endometritis crónica en pacientes con fallo implantatorio, en ciclos (FIV/ICSI) o procedimientos de reproducción asistida que pueden incluir etapas como la estimulación ovárica, la punción ovárica, la fertilización y la transferencia de embriones. En este grupo de mujeres reportan tasas de embarazos significativamente más altas (11,5%), que en los grupos controles. De todas maneras, por la alta incidencia de endometritis reportada, sería conveniente evaluar la coexistencia de pólipos, tabiques endometriales y/o de lesiones intramurales que protruyen hacia la cavidad endometrial, los que suelen acompañarse de la presencia de plasmocitos.<sup>15</sup>

Durante el periodo proliferativo del ciclo menstrual la cantidad de células inflamatorias suele ser sumamente escasa, con presencia en la fase lútea, incrementándose a medida que esta avanza. Se considera que el mayor número de linfocitos aparece siete<sup>7</sup> días después de la ovulación. Por ello encontrar un número elevado de linfocitos, conformando cúmulos o inclusive pequeños folículos, suele ser un evento poco habitual durante la fase estrogénica.<sup>16,17</sup>

Se ha mencionado que entre la población linfoide existe una cantidad significativa de células NK (Natural Killer, CD56 positivas), las que en algunas situaciones

podrían favorecer la implantación, mientras que en otras participarían en rechazar al embrión.<sup>16-20</sup>

Es llamativo que, en muchos de los casos estudiados por nosotros, existiese un número elevado de células linfoides en esta etapa inicial del ciclo. Los elementos linfoides, además de estar en el estroma, se hallaban en el espesor de los epitelios glandulares y del epitelio superficial de la mucosa endometrial. Siempre sin presencia de plasmocitos, que por consenso, no sería correcto mencionarlos como endometritis; pero que sí podrían ser interpretados como resultantes de algún tipo de proceso inflamatorio o reactivo a noxas que no estamos reconociendo con la morfología.

Otros autores, estudiando biopsias endometriales de mujeres infértiles, encontraron un 33% de cúmulos o agregados linfoides y un 20% con formación de folículos linfoides; sin aclarar en el momento del ciclo en el que estaban.<sup>21</sup>

Si este evento representa una causal directa para la falta de implantación embrionaria, aún no ha sido exhaustivamente estudiado, pero resulta llamativa su alta frecuencia, del 13,2%, en nuestra serie.

Si a este grupo de lesiones le adjuntamos el 1.3% de endometritis crónicas diagnosticadas según las pautas habituales, tendríamos un 14,5% de probables procesos inflamatorios inespecíficos en nuestras biopsias endometriales.

En una publicación previa de nuestro grupo de trabajo y sobre un total de 80 pacientes, se detectaron 14 (17,5%) de procesos inflamatorios con o sin presencia de plasmocitos. Luego del diagnóstico y consiguiente tratamiento, registraron un 52% de embarazos. Este resultado indicaría de manera bastante directa que el proceso inflamatorio con presencia o ausencia de células plasmáticas tendría una acción importante en los procesos de infertilidad y que deberían requerir del tratamiento adecuado.<sup>22</sup>

De todas formas, creemos que no es posible denominar endometritis a la presencia de un número significativo de linfocitos en ausencia de plasmocitos, pero esta elevada presencia, asociada a complejos linfoepiteliales, no puede ser ignorada y debe ser catalogada como un proceso patológico, inflamatorio, en la mucosa endometrial.

WG Mc Cluggage en una muy interesante revisión sobre endometritis, plantea que otros factores morfológicos deben alertar al patólogo de que existe un cuadro histológico de endometritis. Entre ellos considera la al-

teración en la maduración habitual, de toda la mucosa o de sectores de la misma, edema intersticial y fundamentalmente estroma fusocelular o de tipo fibroide, presente en mayor medida alrededor de las glándulas, que sería indicativo de proceso reparativo o reactivo al proceso flogóstico.<sup>23,24</sup>

En las inflamaciones de jerarquía, las alteraciones epiteliales glandulares son marcadas y pueden llegar a ser interpretadas como atípicas, requiriendo ser diferenciadas de distintos procesos neoplásicos. De todas maneras, esto no ha sido una característica presente en nuestra casuística.

Además, ocasional presencia de células plasmáticas puede ser identificada en endometrios normales o con otras patologías. También han sido documentadas de forma aislada, durante el periodo secretor, en el estroma de pólipos y asociados a distintos procesos malignos.

Otros procesos inflamatorios afectan al endometrio. Pueden ser dependientes de agentes como la Tuberculosis, el Herpes, el Citomegalovirus, las Clamidias y la Sarcoidosis.<sup>11,23,24</sup>

También se ha descrito una situación inusual, la denominada Endometritis Necrotizante Focal. Esta se encuentra conformada por la presencia de linfocitos, neutrófilos e histiocitos, sin que existan plasmocitos.<sup>11</sup>

Estudios auxiliares de Inmunohistoquímica para la detección de células plasmáticas puede que sea conveniente realizarlos, utilizando Syndecan (CD138) y VS38 (CD38). Esto podría incorporar un mayor número de plasmocitos a los casos de endometritis crónica. La visualización de estos marcadores en las biopsias de endometrio suele presentar grados variables de dificultad, debido a que células glandulares y también algunas estromales evidencian intensa marcación con CD38, aunque resulta de mayor utilidad el CD138, que en la mayoría de las células estromales es negativo. Se debe ser cuidadoso, porque células epiteliales sueltas en pequeños cúmulos, dependientes del nivel del corte histológico también pueden tener una marcación positiva.

Marcadores que identifican linfocitos T, como el CD56, marcador de células Natural Killer y otros marcadores de los linfocitos T podrían ser utilizados por su acción de impedir la implantación durante el período proliferativo.<sup>18,22</sup>

Utilizar Inmunohistoquímica para evaluar los diferentes linfocitos podría ser de ayuda para reconocer su participación en el rechazo de implantes embrionarios reiterados.<sup>18,22,24</sup>

## Conclusión

La mayoría de las biopsias endometriales que estudiamos, de mujeres que consultaron por infertilidad, no muestran alteraciones histológicas. Representan el 56.3%, mientras que en el 43.7%, una cantidad muy significativa, encontramos diferentes alteraciones morfológicas que podía justificar el motivo de consulta.

Algunas, claramente han sido causales, como la presencia de pólipos, compresión extrínseca de la mucosa, alteraciones funcionales del periodo proliferativo o del período secretor y finalmente las endometritis.<sup>Gráfico</sup>

Además, hemos detectado, que el 13.16 % de los endometrios evidenciaban un número elevado de elementos inflamatorios, predominantemente linfocitarios y sin plasmocitos, con afectación del estroma y del epitelio superficial y del glandular de la mucosa endometrial. Muestran fenómenos de tipo linfo-epitelial, con importante apoptosis de las células epiteliales. Como hallazgos aleatorios, las glándulas no presentan altera-

ciones reactivas significativas, mientras que en el estroma irregularidades en la forma de los capilares, edema o arquitectura fibroide de sus células estuvieron presentes, aunque no en todos los casos.

Con respecto a efectuar biopsias para detectar procesos inflamatorios, encontramos que 33 (14,5%) de ellas lo presentaban, aunque solo 3 (1,3%) poseían parámetros morfológicos estrictos para el diagnóstico de endometritis. Por esto, es nuestro interés, poner en evidencia que existen situaciones similares, aunque sin todos los requerimientos para ser denominada endometritis, las que podrían estar comprendidas dentro de los mencionados procesos inflamatorios y también ser causales de la infertilidad que padecen las pacientes.

Esto sin dejar de tener presente, como mencionáramos anteriormente, la existencia de factores socioambientales y/o psicosociales que juegan un papel fundamental para que la pareja o el grupo familiar tenga dificultades en la concepción.

## Bibliografía

- Ramirez Moran A, Cala Bayeux A, Fajardo Iglesia D et al. Causative Factors of Infertility. *Revista de Información Científica* ISSN. Volumen 98, No. 2 (marzo-abril), Pag 283-293, 2019.
- Díaz Calle C, Sánchez Escobar F. El endometrio en la infertilidad. *Histología y fechado endometrial. Rev Colomb Obstet Ginecol* 44(2):115-120,1993.
- Junqueira LC. *Histología Básica* 13a. ed. Editorial Médica Panamericana, 2022.
- Vinay Kumar, Abul K. Abbas and Jon C Aster in Robbins y Cotran. *Patología Estructural y Funcional*. 10a ed. Elsevier, 2021.
- Girish CJ and Manjunath ML. Morphological Patterns of Endometrium in Infertile Woman: a prospective study. *IJABPT* 2(3):512-520,2011.
- Dallembach-Helweg GB. *The Normal Histology of the Endometrium: in Histopathology of the Endometrium*. Edit. Springer-Verlag: Berlin 4a. ed., 25-92,1987.
- Annemarie Brüel, Erik Ilsø Christensen, Jørgen Tranum-Jensen, Finn Geneser et al. *Geneser Histología* 4a. ed. Editorial Médica Panamericana, 2020.
- Kurman R and Mazur M. *Benign Disease of the Endometrium in Blaustein A. Pathology of the Female Genital Tract*. 2nd ed., Springer – Verlag, New York. p 279, 1982.
- Sahmay S, Oral E, Sarodogan E et al. Endometrial Biopsy Findings in Infertility; Analysis of 12.949 Cases. In *J Fertil Menopausal Stud*. 40(6):316-321,1995.
- Ikeme AC and Ezegwui HU. Histological Analysis of Endometrial Curettings Performed for Infertility in Nigeria. *J Obstet Gynaecol* 24(8):914-915,2004.
- Alvarado-Cabrero I, Valencia-Cedillo R and Estévez-Castro R. Endometrial Biopsy in Non-Neoplastic Processes. Part I. Phases of the menstrual cycle and endometritis. *Patología Oct* 55(4):436-444,2017.
- Punyashetty KB. Tuberculous Endometritis: a worrying recrudescence for infertility. In *J Biol Med Res* 3(3):1708-1711,2012.
- Singh N, Sethi A. Endometritis - Diagnosis, Treatment and its impact on fertility - A Scoping Review. *JBRA Assist Reprod*. Aug 4;26(3):538-546,2022.
- Kotaro Kitaya, Takumi Takeuchi, Shimpei Mizuta et al. Endometritis: new time, new concepts. *Reproduction Clinic Osaka; and Department of Anatomy and Cell Science, Kansai Medical University, Osaka; and Reproduction Clinic Tokyo, Tokyo, Japan. Fertil Steril* 110(3):344-50,2018.

15. M- Bruna Catalán I, Morraja Nadal J, Collado Ramos O. Recurrent Implantation Failure and Possible Therapeutic Alternatives. Centers: HM Fertility Centers, Hospital Universitario Madrid-Montepríncipe. Hospital Universitario Puerta del Sur, Madrid y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (2017). *Prog Obstet Ginecol* 61(3):297-311, 2018.
16. King A and Loke W. On the Nature and Function of Human Uterine Granular Lymphocytes. *Immunol Today* Dec;12(12):432-435,1991.
17. King A, Burrows T, Verma S et al. Human Uterine Lymphocytes. *Human Reproduction Update* 4(5):480-485,1998.
18. Clifford K, Flanagan AM and Regan L. Endometrial CD56 (+) Natural Killer Cells in Women with Recurrent Miscarriage: a histomorphometric study. Departments of Obstetrics and Gynaecology and Histopathology, Imperial College School of Medicine at St Mary's. *Hum Reprod* Nov,14 (11),2727-2730.1999.
19. Pace D, Longfellow M and Bulmer JM. Characterization of Intraepithelial Lymphocytic in Human Endometrium. *J Reprod Fert* 91:165-174,1991.
20. Matteo M. Abnormal Pattern of Lymphocyte Subpopulations in the Endometrium of Infertile Woman with Chronic Endometritis. *Am J Reprod Immunol* 61(5):322-329,2009.
21. Salma Kafeel, Huma Mushtag and Saeed Alam. Endometrial Histological Finding in Infertile Women. *Journal of Islamabad Medical & Dental College (JIMDC)* 2102,(2):61-64,2012.
22. Botti G, Solari L, Nazario C, Morente C y Mackey ME. Utilidad de la Histeroscopia Ambulatoria, con Biopsia de Endometrio, en Pacientes con Falla Implantatoria Recurrente. *PROAR (Programa de Asistencia Reproductiva de Rosario)*. *Rev Med. Ros.* 86: 63-66, 2020.
23. Ahmed, Musa AE, Abdullah AA Mohammed, Abiodun O Ilesanmi et al. "Female Genital Tuberculosis Among Infertile Women and Its Contributions to Primary and Secondary Infertility: A Systematic Review and Meta-Analysis". *Sultan Qaboos University. Medical Journal* 22 (3):314-24,2022.
24. Mc Cluggage WG. My Approach to the Interpretation of Endometrial Biopsies and Curettings. *J Clin Pathol* Aug 59(8):801-812,2006.