

HOSPITAL GENERAL DOCENTE
"CAPITAN ROBERTO RODRIGUEZ FERNÁNDEZ"
MORÓN

Trastornos inmunológicos de la reproducción: presentación de un caso.
Immunological disorder of reproduction: presentation of a case.

Jacqueline Díaz Luis (1), Gladys M Risco Almenares (2), Arturo Díaz Luis (3).

RESUMEN

Existen una serie de eventos inmunitarios que rodean la fertilización, un 3% de las parejas en las cuales se descarta toda explicación orgánica, hormonal o autoinmune para la infertilidad, parecen ser infértiles por mecanismos inmunológicos. Se conoce que hay anticuerpos antiespermatozoides en el suero del hombre y de la mujer, en las secreciones vaginales de la mujer y en el espermatozoide de hombres infértiles. Se presenta un caso de infertilidad de causa no explicada, se trata de un hombre con semen normal y una mujer con ovulación normal y trompas permeables. Se evaluó el moco cervical posterior a lo cual se realizó prueba poscoital; se determinó la presencia de anticuerpos anti espermatozoides de la clase IgA e IgG adheridos al espermatozoide, en el moco cervical y plasma seminal mediante la prueba de Inmunobeads directo e indirecto. Detectamos una prueba poscoital anormal, 6 % de anticuerpos antiespermatozoides de la clase IgG, asociados al espermatozoide y un 8% de anticuerpos antiespermatozoides de la clase IgG en el moco cervical. Los anticuerpos antiespermatozoides en el plasma seminal fueron negativos.

Palabras clave: FERTILIZACIÓN, AUTOINMUNE, ANTIESPERMATOZOIDES, INMUNOBEADS.

1. Especialista de 1er Grado en Inmunología. Profesor Asistente. Máster en Enfermedades Infecciosas.
2. Especialista de 1er Grado en Laboratorio Clínico. Profesor Instructor.
3. Especialista de 1er Grado en Medicina General Integral.

INTRODUCCIÓN

La Inmunología de la reproducción es la parte de la ciencia de la Inmunología que estudia la participación del sistema inmune en la reproducción sexual animal, en especial humana (1). Existen una serie de eventos inmunitarios que rodean la fertilización, implantación, y tolerancia intrauterina, crecimiento y desarrollo del embrión (2).

El interés clínico por los factores inmunológicos de la infertilidad comenzó cuando en 1954, Wilson comunicó que el suero sanguíneo de dos hombres contenía aglutininas para espermatozoides y que estos espermatozoides aglutinaban espontáneamente en gran proporción (3).

Estudios Epidemiológicos demuestran que el 10 al 15 % de las parejas son infértiles, y de estas en una cuarta parte no se detecta una causa orgánica que explique la infertilidad.

Un 3% de las parejas en las cuales se descarta toda explicación orgánica, hormonal o autoinmune para la infertilidad, parecen ser infértiles por mecanismos inmunológicos.

La fertilidad femenina depende de varios factores relacionados con los ciclos ovárico y menstrual, las características del moco cervical se modifican durante las diferentes fases de estos ciclos. El moco cervical es un hidrogel que tiene un componente de alta viscosidad (Fase de Gel), y uno de baja viscosidad que consiste en electrolitos, compuestos orgánicos y proteínas solubles, la alteración cíclica de los constituyentes del moco cervical influye en la penetrabilidad y sobre vida de los espermatozoides. La penetrabilidad de los espermatozoides en el moco empieza en el noveno día del ciclo normal y paulatinamente hasta culminar en la ovulación.

La interacción de los espermatozoides con las secreciones del tracto reproductivo femenino es de importancia para la supervivencia y aptitud funcional de los espermatozoides (4).

La Espermatogénesis se inicia en la pubertad, cuando el sistema inmune está maduro y en consecuencia éste podría reaccionar contra las nuevas proteínas que se expresan en los espermatozoides, esto no ocurre gracias a la barrera hematotesticular, formada por la unión entre las células de Sertoli y componentes inmunosupresores peri tubulares que previenen el ingreso de los linfocitos. Esta barrera se puede romper por traumas, orquitis o ligaduras del epidídimo, en estas circunstancias se pueden generar anticuerpos contra los espermatozoides los cuales pueden interferir en el tránsito de estos por las vías genitales del hombre o de la mujer y ocasionar infertilidad. Un 3% de los hombres infértiles tienen anticuerpos contra su propio esperma en títulos mayores de 1/32 (1). La manera de cómo los anticuerpos antiespermatozoides prevendrían la fertilización sería disminuyendo la reacción acrosómica o la unión a la zona pelúcida. Se conoce que hay anticuerpos antiespermatozoides en el suero del hombre y de la mujer, en las secreciones vaginales de la mujer y en el esperma de hombres infértiles. Se necesitan concentraciones altas de anticuerpos en el suero para que ingresen al líquido seminal, sin embargo, la producción local puede ser significativa.

En el hombre el mecanismo de acción de auto anticuerpos antiespermatozoides interfiere con la habilidad del espermatozoide de llegar al sitio de fertilización o el impedimento para penetrar al óvulo (3).

La mujer puede formar igualmente anticuerpos contra el espermatozoide interfiriendo con el paso de ellos por el cuello uterino, su tránsito por el útero las trompas de Falopio o con su aproximación y penetración al óvulo (2). Los anticuerpos secretados a nivel del moco cervical pueden aglutinar los espermatozoides e impedir su ingreso al útero, estos anticuerpos pueden estar dirigidos contra diferentes determinantes antigénicos del semen humano que contiene alrededor de 16 antígenos identificables distribuidos en la cabeza, el acrosoma y la cola del espermatozoide, en el líquido seminal o contra los antígenos del sistema sanguíneo ABO. Los espermatozoides colocados en la vagina son en parte fagocitados por macrófagos y sus antígenos llevados a los ganglios linfáticos de la pelvis, en donde pueden generar anticuerpos contra ellos (5). En el problema inmunológico el espermatozoide llega a penetrar al moco, se le adhiere el anticuerpo IgG trasudado del suero de la mujer o el producido localmente y es aglutinado o inmovilizado (3). Existen otras reacciones inmunes mediadas por la inmunidad celular, así como reacciones anafilácticas contra el semen (6). La investigación completa de la infertilidad debe incluir la evaluación de la interacción entre espermatozoides y moco cervical. El test cervical nos permite evaluar las características del moco cervical donde debemos observar, la viscosidad, consistencia, el pH y la cristalización. La cristalización es un proceso que observamos al dejar secar el moco en una superficie de vidrio, pueden ser de varios tipos: Atípicas, primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias. Las cristalizaciones terciarias y cuaternarias se observan en forma de helechos son un indicador de madurez del moco cervical.

La prueba poscoital se debe hacer en el momento más cercano a la ovulación, se realiza para determinar la cantidad de espermatozoides activos en el moco y para evaluar la supervivencia de los espermatozoides y su comportamiento muchas horas después del coito.

La presencia de una cantidad adecuada de espermatozoides móviles en el endocervix en este momento descarta a los factores cervicales como posibles causas de infertilidad (4). Se han descrito muchas técnicas para la detección de anticuerpos reactivos contra espermatozoides en el suero y otros líquidos corporales, estas incluyen:

- Detección de inmunoglobulinas unidas a espermatozoides: Reacción de aglutinación mixta, análisis directo de antiglobulina mediante el uso de anticuerpo heterólogo marcado con yodo 125, análisis directo de inmunosorbente unido a enzima (ELISA), la unión a inmunoperlas
- Detección de anticuerpos humorales: Las pruebas de inmovilización del espermatozoide y las pruebas de aglutinación de espermatozoides (1).

Para resolver los casos de infertilidad de origen inmunológico se emplean los preservativos, los esteroides, la inseminación artificial, con la colocación del esperma intraútero, facilitándose el embarazo (5).

La experiencia actual ha llevado a la conclusión que la existencia de anticuerpos en el suero o secreciones genitales de la mujer solo dificultan algo su fertilidad no la impiden (3) en el caso del

hombre se ha estudiado un efecto beneficioso de la Timosina sobre la función del espermatozoide que lleva a la reacción acrosómica, específicamente la subunidad Alfa 1, pudiendo ser utilizada en la infertilidad masculina (7).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta un caso de infertilidad de causa no explicada, es una pareja de 32 años la mujer y 43 el hombre, formalmente casados hace 8 años, en espera de lograr una fecundación durante un periodo de dos años.

Las primeras investigaciones evidenciaron que se trata de un hombre con semen normal y una mujer con ovulación normal y trompas permeables.

El **Test cervical** demostró cristalizaciones terciarias y cuaternarias al secar el moco cervical en una superficie de vidrio (Figura 1), donde observamos su apariencia de hebrecho.

Se realizó **Prueba poscoital**, con el objetivo de verificar las características de los espermatozoides a las 4, 6 y 8 horas posteriores al coito, se toma la muestra del pool vaginal, endo y exocervix, (Figura2) y se observa la movilidad espermática. El resultado de la prueba poscoital fue anormal, no observándose movilidad progresiva de los espermatozoides en el moco cervical.

Se realizan estudios inmunológicos para confirmar los factores cervicales como causas de infertilidad. Se determinó la presencia de anticuerpos anti espermatozoides de la clase IgA e IgG adheridos al espermatozoide, en el moco cervical y plasma seminal.

Método de determinación de anticuerpos antiespermatozoides

Se utilizó la prueba de Inmunobeads (IBT), los Inmunobeads son micro esferas de poliacrilamida con inmunoglobulina de conejo antihumanas unidas de forma covalente.

Se realizó IBT Directo: Para determinar anticuerpos antiespermatozoides adheridos a dichas células.

Se realizó IBT Indirecto: Para determinar anticuerpos antiespermatozoides en el moco cervical (8).

IBT Directo

Se tomó la muestra de semen del hombre, se lavó 2 veces en 10 mL de la solución HAMF- 10 más Albúmina sérica bobina al 3%, se centrifugó a 1900rpm durante cinco minutos a temperatura ambiente, ajustamos la concentración a 10×10^6 espermatozoides por mL. En una lámina añadimos 10 ul de espermatozoides lavados más 10 uL de IB anti Iga o anti IgG, incubamos 10 minutos a temperatura ambiente, y se realizó el conteo de los espermatozoides móviles. Consideramos positivos los espermatozoides con dos o más IB pegados a la superficie. Los casos positivos tienen 5% o más de espermatozoides positivos.

IBT indirecto

Obtuvimos el plasma seminal por centrifugación del semen a 1300 rpm, 5 minutos, a temperatura ambiente y el moco cervical inicialmente fue licuado con bromelina, posteriormente se homogeneizó de forma mecánica, con el mismo proceder que para el plasma seminal. El complemento fue inactivado.

Añadimos moco cervical o plasma seminal separados y diluidos 1: 2 en Ham F-10 más BSA al 3 %, a un pellet de espermatozoides, negativos al IBT Directo, ajustados a 10×10^6 espermatozoides / mL, se incubó durante 60 minutos. Se ajustaron y contaron al microscopio de igual forma que para el IBT directo (9). **Resultados del estudio de infertilidad** Detectamos en esta pareja:

- Prueba poscoital anormal.
- Presencia de Anticuerpos antiespermatozoides de la clase IgG asociados al espermatozoide en un 6 %.
- Presencia de anticuerpos antiespermatozoides de isotipo IgG en el moco cervical en un 8%.
- Anticuerpos antiespermatozoides en el plasma seminal negativos.

DISCUSIÓN

En otros trabajos se señala que existe una frecuencia de un 10 a un 15 % de infertilidad dependiente de anticuerpos antiespermatozoides mientras que otros alcanzan el 21%, éste resultado nos permite compararlo con reportes de investigadores que reconocen el papel de los autoantígenos del espermatozoide en la fecundidad y en patologías auto inmunes causantes de infertilidad (10). Los anticuerpos formados en la mujer o en el hombre contra antígenos de la superficie espermática pueden

impedir la fertilidad por interferencia con la penetración en moco cervical presumiblemente por entrecruzamiento del espermatozoide con componentes de alta viscosidad del moco cervical (11).

La atención sobre las causas inmunológicas de esterilidad ha estado centrada en la producción de anticuerpos, no obstante, otras investigaciones describen mecanismos de inmunidad celular que atacan al espermatozoide o el fruto de la fecundación, elementos que debemos considerar en los próximos estudios de infertilidad de causa no precisada (12).

ABSTRACT

A series of immune events exists that surround the fertilization, 3% of couples in which all the organic, hormonal or autoimmune explanation is discarded for the infertility, seem to be infertile because of immunological mechanisms. It is known the existence of anti spermatozoa antibodies in the serum of the man and the woman, in vaginal secretions of the woman and in the sperm of infertile men. A case of infertility of nonexplained cause appears, it is about a man with normal semen and a woman with normal ovulation and permeable tubes. The cervical snot was subsequently evaluated to which a postcoital test was done; the presence of anti spermatozoa antibodies of the IgA and IgG class was determined associated to the spermatozoon, in the cervical snot and seminal plasma by means of the test of direct and indirect Immunobeads. It was detected an abnormal postcoital test, 6% of anti spermatozoa antibodies of the IgG class, associated to the spermatozoon and 8% of anti spermatozoa antibodies of the IgG

G class in the cervical snot. The anti spermatozoa antibodies in the seminal plasma were negative

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Society for Reproductive Medicine. Frequently asked questions about infertility. [página en Internet] ASRM; 2006 [citado 27 Feb 2008] [aprox. 6 pantallas]. Disponible en: <http://www.asrm.org/Patients/faqs.html>
2. Daniel P. Inmunología Básica y Clínica. 8a ed. México: El Manual Moderno; 1999.
3. Pacheco J. Presencia de espermatozoides en el suero y en las secreciones del tracto genital en mujeres infértiles. [página en Internet] UNMSM; 1973 [citado 27Feb 2008] [aprox.4 pantallas]. Disponible en: <http://www.slideshare.net/lhuaroto/repositorios-digitales-unmsmpresentation>
4. Marino MA, Blacquier JA. Manual de laboratorio de La OMS para el examen del semen humano y de la interacción entre el semen y el moco cervical. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana: 1989.
5. Vivas G, Lozanoh J, Velasco J. Regulación inmuno-testicular y citocinas. Invest Clín. 2007; 48(1):107-121.
6. Beers MH, Berkow R, El Manual Merck. 12 ed. Barcelona: Ed. Harcourt; 2005.
7. Mayorga M, Estany S, Martinez P. Infertility etiologies. Am J Reprod Immunol. 2004; 52: 356361.
8. Evans ML, Chan PJ, Patton WC, King A. A convenient mixed immunobeads screen for antisperm antibodies during routine semen analysis. Fertile Sterile. 1998; 70(2): 344-349.
9. Dondero F, Gandinil Lombardo F, Scalacone P, caponecchia L, Lenzi A. Antisperm antibody detection: methods and standard. Protocol. Am J Reprod Immunol. 1997; 38(3): 218-223.
10. Alexander NJ. Natural and induced immunological infertility. Curr Opin Immunol. 2007; 1:11251130.
11. Sanda Y, Lorenzo MS, Maydelin FR, Ada JM. Anticuerpos antiespermatozoides en parejas con infertilidad de causa no explicada. Rev Cubana Endocrinol. 2000; 11 (1):11-17.
12. Vivas A, Giovanni LH, Jesús EV. Regulación inmuno-testicular y citocinas. Invest Clín. 2007; 48(1):107-121.

ANEXOS

Figura 1: Cristalizaciones terciarias y cuaternarias del moco cervical

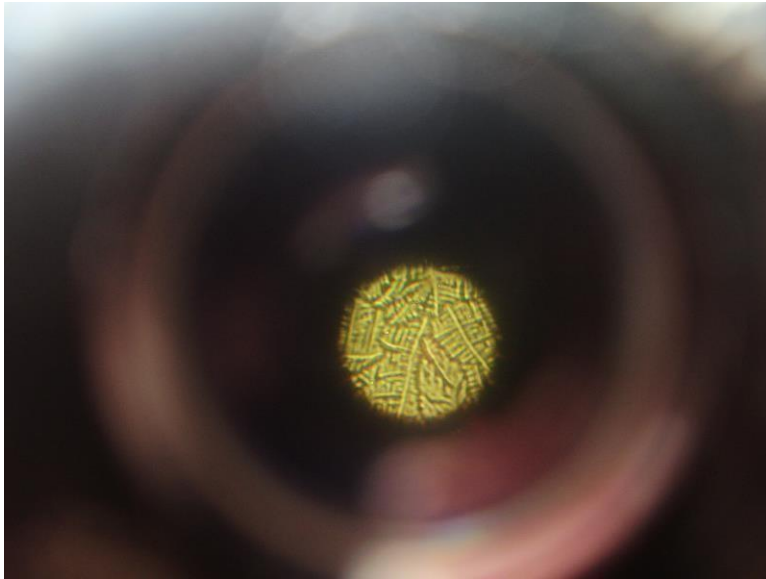


Figura 2: Toma de muestra de semen en cuello uterino para el test postcoital.

