

Trabajos Libres

Anticuerpos antiespermatozoides en mujeres cuya pareja masculina presenta un factor inmunológico

Andrea D Tissera,¹ Gustavo Estofán,² Natalio Kuperman,² Fernando Beltramone,² Celina Palena,² Karina Maero Baez,² Rosa Isabel Molina,^{1,2} Daniel Estofán²

¹ Laboratorio de Andrología y Reproducción (LAR).

³ Centro Integral de Ginecología, Obstetricia y Reproducción (CIGOR).

Reproducción 2011;26:97-101

Resumen

Introducción. Hay varias teorías relacionadas con la etiopatogenia de la inmunoinfertilidad femenina. Una de las más reciente es la propuesta por Clarke (2009), en la cual establece que el sistema inmune de la mujer, frente a repetidas exposiciones contra anticuerpos antiespermatozoides (ASAs), responde produciendo anticuerpos antiidiotipos. De esta manera, potencia la respuesta inmune a los espermatozoides. **Objetivo.** Determinar la presencia de ASAs en mujeres que consultaron por fertilidad y cuyas parejas presentaron anticuerpos unidos a sus espermatozoides. **Diseño.** Estudio Prospectivo de Cohorte. **Materiales y métodos.** Se investigaron ASAs en suero a 28 mujeres voluntarias con parejas ASAs positivos y en 13 mujeres cuyas parejas presentaron un Mar test negativo (grupo control). La valoración de ASAs se realizó con un kit comercial Sperm Mar Test IgG Anti-Sperm Antibody Test (FertiPro). **Resultados.** De las mujeres cuyas parejas eran ASAs positivos, el 21% (6/28) presentaron una fuerte respuesta inmunológica (>40%) y el 36% (10/28) una respuesta leve (10 - 40%). Si sumamos ambas respuestas obtenemos que el 57% de las mujeres presentaron ASAs positivos. Al comparar esta respuesta con la del grupo control cuyas parejas no presentaron ASAs, la primera resultó ser significativamente más alta (57% vs 16%) ($p < 0.05$).

Conclusión. Se sugiere investigar de rutina la presencia de ASAs en mujeres cuyas parejas masculinas presentan un factor inmunológico. Estos ASAs podrían ser una causa más que impactaría negativamente en la fertilidad de la pareja.

Palabras claves. Anticuerpos antiespermatozoides, ASAs, factor inmunológico, infertilidad.

Antisperm antibodies in women with a male partner presenting an immunologic factor

Summary

Introduction. There are many theories about female immunofertility pathogenesis. One of the most recent is the one published by Clarke (2009), in which is stated that the female immune system reacts against repeated exposures against antisperm antibodies (ASAs), thereby producing anti-idiotypic antibodies, thus enhancing the immune response to spermatozoa. **Objective.** To detect the presence of ASAs in women who attended for fertility issues, whose couples had antisperm antibodies detected. **Design.** Prospective, Cohort study. **Materials and methods.** ASAs were assessed in sera of 28 women whose couples were positive for antisperm antibodies, and 13 women whose couples were negative for these antibodies. ASAs assessment was performed with a commercial kit "Sperm Mar Test IgG Anti-Sperm Antibody Test" (FertiPro). **Results.** 21% of women (6/28) had a strong immunologic response (>40%), and 36% (10/28), a mild response (10 -

Correspondencia: Andrea D Tissera
Chacabuco 1123- PB. Córdoba 5000. Argentina.
Tel. /Fax: 0351-4682562/ 4691986/ 155-293523
E-mail: info@lablar.com

40%). *Combining these results, 57% of women had ASAs detected. Conclusion. ASAs status should be routinely investigated on women whose couples have an immunologic factor. These ASAs could be a further cause which could have a negative impact in fertility.*

Key words. *Antisperm antibodies, ASAs, immunology, infertility.*

Introducción

La infertilidad afecta a 1 de cada 6 parejas en edad reproductiva. Se define infertilidad a la incapacidad de concebir durante un período de un año teniendo relaciones sexuales no protegidas.¹

Los primeros estudios de la actividad de anticuerpos antiespermatozoides (ASAs) fueron reportados por Meaker y col en 1922 en los que observaron aglutinación y pérdida de movilidad de los espermatozoides al incubarlos con el suero de algunas mujeres infértiles.² Varios trabajos en animales demostraron que la inmunización homóloga o heteróloga de las hembras con espermatozoides o preparados de testículo puede inducir ASAs e infertilidad.³ Trabajos posteriores demostraron ASAs en mujeres infértiles⁴ y una mayor incidencia en mujeres con esterilidad sin causa aparente.

Los ASAs se encuentran en un 9 a 12,8% de las parejas infértiles.^{5,6} Sin embargo, estos anticuerpos también están presentes en aproximadamente 1-2,5% de los hombres fértiles^{7,8} y en un 4% de las mujeres fértiles.⁹ La presencia de ASAs en la población fértil indica que no todos los mismos causan esterilidad.

Los ASAs en hombres y mujeres pueden estar dirigidos contra distintos antígenos involucrados en diferentes etapas de la fertilización humana como la migración por el tracto reproductor femenino, la reacción acrosómica, la capacitación y la unión a la zona pelúcida.¹⁰ Hay numerosas ubicaciones físicas en las cuales los ASAs pueden estar ubicados, incluyendo suero femenino y masculino, semen, líquido folicular, secreciones vaginales y cervicales. También pueden encontrarse como epítopes antigénicos unidos directamente a la membrana plasmática externa

del espermatozoide.

Hay varias teorías propuestas para explicar la etiopatogénesis de la inmunoinfertilidad femenina asociada a ASAs.

La función básica del sistema inmunológico es proveer un mecanismo por el cual organismos individuales son capaces de reconocer lo propio de lo no propio o extraño. Esta identificación de lo propio generalmente depende de proteínas presentes en las membranas plasmáticas externas de las células, las cuales sirven como antígeno. Los lípidos, los polisacáridos y los ácidos nucleicos también funcionan como antígenos. Que se produzca o no la formación de anticuerpos depende de que el antígeno sea reconocido como propio o como extraño, según la teoría de selección clonal de Burnet.¹¹ Esta teoría sugiere que el sistema inmunológico desarrolla tolerancia a antígenos propios durante la etapa fetal temprana luego de la presentación y subsiguiente reconocimiento de lo propio por la glándula del timo. Los antígenos no presentes durante la vida fetal son reconocidos como extraños, se generan anticuerpos y las células que transportan estos antígenos son destruidas.¹²

En la mujer la cavidad uterina es un sitio inmunológico altamente competente que contiene varias células plasmáticas IgA positivas ubicadas en las capas sub-epiteliales del endocervix.¹³ La IgA secretoria está dirigida contra patógenos potenciales y ocasionalmente contra los espermatozoides¹⁴ puede inmovilizar a los microorganismos por entrecruzamiento de ellos con las hebras que forman el entramado del moco cervical, bloqueando efectivamente su progreso a las zonas superiores del tracto reproductor femenino.¹⁵ Existen mecanismos que normalmente previenen la reacción inmunológica contra el espermatozoide. Sin embargo, en un porcentaje pequeño de parejas estos mecanismos son de alguna manera eludidos o interrumpidos, resultando en la producción de ASAs locales y circulantes, con la consecuente disminución de la concepción natural.

Hay varias teorías sobre la etiología de la producción de ASAs por parte de la mujer. Algunos trabajos proponen que los ASAs pueden ocurrir por la disrupción mecánica o química de la mucosa del tracto genital femenino, y esta expo-

sición persistente a antígenos extraños genera la formación de ASAs.¹²

Algunos autores defienden la hipótesis de que los microorganismos que causan enfermedades de transmisión sexual, entre ellos Chlamydia, podrían promover la formación de ASAs.¹⁶

Otra hipótesis propuesta por Witkin sostiene que los espermatozoides cubiertos con anticuerpos estimulan la síntesis de interferón gama (IFN- γ) sintetizado por los linfocitos.¹⁷ El IFN- γ induce la expresión de los Ia (antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad CMH clase II) en la superficie de los macrófagos. El resultado de la yuxtaposición de los antígenos espermáticos y los Ia en la superficie de los macrófagos facilita el reclutamiento de células T-helper y la subsiguiente iniciación de la producción de ASAs por parte de los linfocitos B.

Recientemente una nueva hipótesis fue propuesta por Clarke, la cual propone que las mujeres cuyas parejas presentan ASAs en sus espermatozoides, luego de repetidas relaciones sexuales podrían eventualmente desarrollar un espectro de anticuerpos antiidiotipos (anticuerpos contra la imagen interna del Ag Ac) que facilitarían la respuesta inmune a los espermatozoides.¹⁸

Si bien la teoría de idiotipo es compleja, podría resumirse en el concepto explicado a continuación. Jerne propuso que los anticuerpos deberían ser antigénicos para el propio sistema inmune del individuo, resultando en la producción de auto-anticuerpos directos dirigidos contra la única parte del anticuerpo (idiotipo) que hace de unión con el sitio del antígeno.¹⁹ El idiotipo es la imagen interna del antígeno. El resultado es una red de interacciones idiotipo/antiidiotipo que están involucradas en la regulación y modulación del sistema inmune.

Bajo condiciones fisiológicas normales, es obvio que no se observe respuesta inmune contra los espermatozoides. Sin embargo si la pareja masculina tiene ASAs, la mujer podría producir anticuerpos antiidiotipos, que en última instancia potenciarían la respuesta inmune antiespermática, lo cual no hubiera ocurrido en condiciones normales con antígenos nativos solubles espermáticos no asociados al CMH.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la pre-

sencia de ASAs en mujeres que consultaron por fertilidad y cuyas parejas presentaron anticuerpos unidos a sus espermatozoides.

Diseño

Estudio Prospectivo de Cohorte.

Material y métodos

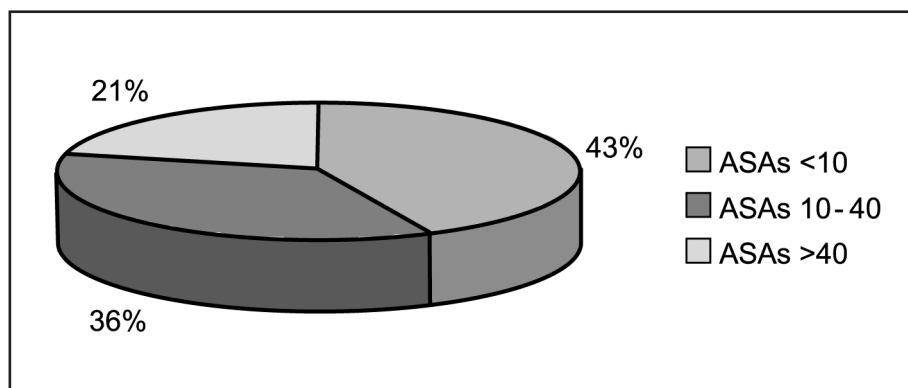
Se investigaron ASAs tipo IgG en suero de 28 mujeres infértiles voluntarias cuyas parejas masculinas presentaron ASAs IgG en sus espermatozoides y en 13 mujeres infértiles voluntarias cuyas parejas masculinas presentaron un *Mar test* negativo (grupo control). Los ASAs fueron evaluados por la técnica de *Sperm Mar test* indirecto (*Kit FertiPro*). Brevemente, para la investigación de los ASAs en el suero de las mujeres se utilizó como Ag un *pool* de espermatozoides libres de ASAs, seleccionados por *Swim Up* y estos espermatozoides fueron incubados con el suero de las mujeres en estudio por un período de 45 min a 37°C luego de la descomplementación de los sueros en estudio, a 56°C por 1 hora.

La valoración de ASAs se realizó con un *kit* comercial *Sperm Mar Test IgG Anti-Sperm Antibody Test (FertiPro)*.

Para la comparación de proporciones entre series o grupos independientes se utilizó la prueba de Chi cuadrado (χ^2). En todos los casos se utilizó un nivel de significación de $p < 0,05\%$.

Resultados

De las mujeres cuyas parejas eran ASAs positivos, el 21% (6/28) presentó una fuerte respuesta inmunológica (>40%) y el 36% (10/28) una respuesta leve (10 - 40%). Si sumamos ambas respuestas, obtenemos que el 57% de las mujeres presentó ASAs positivos. Al comparar las mujeres cuyas parejas presentaron un factor inmunológico (ASAs +) (17/30; 57%) con las mujeres del grupo control (2/13; 16%), la diferencia encontrada respecto de la positividad de ASAs resultó significativa.

Figura 1. Distribución de mujeres según presencia de ASAs en suero.

Azul, menos de 10% de ASAs en suero. Bordó, ASAs entre 10- 40%. Blanco, ASAs mayor al 40%.

Discusión

Encontramos mayor incidencia de inmunidad antiespermática en mujeres cuyas parejas masculinas presentan ASAs en sus espermatozoides, con respecto a las mujeres cuyas parejas masculinas no presentan ASAs. En la bibliografía se reporta que el factor inmunológico está presente en aproximadamente 1- 2,5% de los hombres fértiles^{7,8} y en un 4% de las mujeres fértiles.⁹ La incidencia de este factor en las mujeres cuyas parejas presentan ASAs es superior.

Estos resultados podrían avalar la teoría propuesta por Clarke del idiotipo-antiidiotipo, según la cual los espermatozoides con ASAs favorecerían y potenciarían la respuesta inmune en la mujer.

Estos ASAs podrían ser un factor más que impactaría negativamente en la fertilidad de la pareja, afectando las distintas etapas de fertilización o el embarazo. Vazquez-Levin encontró en pacientes que realizaron FIV una tasa de embarazo clínico reducida cuando la pareja masculina presentaba ASAs con respecto a aquellas que no los presentaban (11% vs 44%).²⁰ Witkin y col observó que el 43,8% de las mujeres que presentaron abortos tenían ASAs séricos.²¹

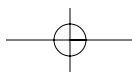
Hay cinco isotipos de inmunoglobulinas, IgA, IgG, IgM, IgE e IgD. Los isotipos IgG, IgA e IgM son los capaces de unirse al espermatozoide. Los distintos isotipos tienen diferentes efectos deletéreos en la fertilización y algunos isotipos de ASAs pueden actuar sinérgicamente para disminuir la fertilidad.¹⁰

En este trabajo evaluamos solo el isotipo IgG, por ser la inmunoglobulina de memoria más frecuente en suero, el único material del cual disponíamos.

A partir de estos resultados preliminares concluimos que debido a la alta incidencia de ASAs encontrada en las mujeres cuyas parejas masculinas presentan ASAs se debería investigar la presencia de ASAs en todas las mujeres cuyas parejas masculinas presentan un factor inmunológico.

Referencias

1. Mosher WD, Pratt WF. Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 1991; 56:192-193.
2. Meaker S. Some aspects of the problem of sterility. *Boston Med Sur J* 1922;187:535-539
3. Katsh S. Immunology, fertility and infertility: a historical survey. *Am J Obstet Gynecol* 1959;77:946-956.
4. Franklin RR, Dukes CD. Further studies on sperm-agglutinating antibody and unexplained infertility. *JAMA* 1964;190:682-683.
5. Ayvaliotis B, Bronson R, Rosenfeld D, Cooper G. Conception rates in couples where autoimmunity to sperm is detected. *Fertil Steril* 1985;43:739-742.
6. Collins JA, Burrows EA, Yeo J, Young Lai EV. Frequency and predictive value of antisperm antibodies among infertile couples. *Hum Reprod* 1993;16:311-314.
7. Sinisi AA, Di Finizio B, Pasquali D, Scurini C, D' Apuzzo A, Bellastella A. Prevalence of antisperm antibodies by Sperm Martest in subjects undergoing a routine sperm analysis for infertility. *Int J Androl* 1993;16:311-314.
8. Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM, Strohmaier WI, Engelmann UH. Risk factor for antisperm antibodies in infertile men. *Am J Reprod Immunol* 1994;31:96-76.



9. Omu AE, Makhseed M, Mohammed AT, Munin RA. Characteristics of men and women with circulating antisperm antibodies in a combined infertility clinic in Kuwait. *Arch Androl* 1997;39:55-64.
10. Will W-C Chiu, and Lawrence W. Clinical association and mechanisms of action of antisperm antibodies. *Fertil Steril* 2004;83:529-535.
11. Burnet FM. The clonal selection theory of acquired immunity. Cambridge: Cambridge University Press, 1959.
12. Setu Mazumdar, and Adam Levine. Antisperm antibodies: etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 1998;70:799-810.
13. Anderson DJ. The importance of mucosal immunology to problem in human reproduction. *J. Reprod Immunol* 1996;31:3-19.
14. Ingerslev HJ, Moller NP, Jager S, Kremer J. Immunoglobulin class of sperm antibodies in cervical mucus from infertile women. *Am J Reprod Immunol* 1982;2:296-300.
15. Kremer J, Jager S. The significance of antisperm antibodies for sperm-mucus interaction. *Human Reprod* 1992;7:781-784.
16. Blum M, Pery J, Blum I. Antisperm antibodies in young oral contraceptive user. *Adv Contracept* 1989;5:41-46.
17. Witkin SS. Production of interferon gamma by lymphocytes exposed to antibody-coated spermatozoa: a mechanism for sperm antibody production in females. *Fertil Steril* 1988;50:498-502.
18. Gary N. Clarke. Etiology of sperm immunity in women. *Fertil Steril* 2009;91:639-643.
19. Jerne NK. Towards a network theory of the immune system. *Ann Immunol (Paris)* 1974;125C:373-389.
20. Vazquez-Levin MH, Notrica JA, Polak de Fried E. Male immunologic infertility: sperm performance on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997;68:675-681.
21. Witkin SS, Chaudhry A. Relationship between circulating antisperm antibodies in women and autoantibodies on the ejaculated sperm of their partners. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:900-903.

