

FENOMENOS INMUNOLOGICOS EN LA INFERTILIDAD

I) Revisión del problema

J. Luis G. DE RIVERA Y J. MATTE

De la "Clinique de Sterilité du Centre Hospitalier
de l' Université Laval"
Quebec (Canadá)

(Recibido, 3 de mayo de 1971)

En una proporción relativamente elevada de casos de infertilidad no es posible poner de manifiesto ninguna causa patológica por los procedimientos ginecológicos y urológicos habituales.

Recientemente, numerosos trabajos están demostrando la existencia de reacciones de tipo antígeno-anticuerpo sobre la membrana del espermatozoide, que serían en gran parte subyacentes a estos estados de "infertilidad conyugal primaria".

En líneas generales pueden deslindarse tres grandes grupos de fenómenos inmunológicos relacionados con este tipo de infertilidad:

1. Inmunidad natural.

El papel de la inmunidad "natural" ha sido señalado por diversos autores, que consideran la incompatibilidad de grupo sanguíneo del sistema ABO como el factor más importante, ^{4, 16, 34, 35}.

Uno de los estudios más concluyentes en este as-

pecto ha sido el realizado por BEHRMAN ⁴, que demuestra una relación significativa entre el grupo sanguíneo de los cónyuges y su fertilidad. En efecto, en gran número de las parejas sin hijos (87,3 por 100 exactamente) por él investigadas, la mujer pertenecía al grupo O y el marido al grupo A o, más raramente, al B. Esta misma relación, comprobada estadísticamente en la población general, es mucho más rara (27,3 por 100) y se acompaña de una disminución significativa de la fertilidad y de una mayor incidencia de aborto espontáneo.

Otra observación interesante de BEHRMAN, comprobada casualmente por nosotros en estudios de población hechos con otros fines ³⁰, es que los hijos de estas parejas son casi invariablemente del grupo O, lo que indica que el padre, fenotípicamente del grupo A, sería en realidad de genotipo O/A, y que poseería dos poblaciones diferentes de espermatozoides: unos con el antígeno A en su superficie y otros con el antígeno O (H).

Basándose en estos resultados ha sido posible elaborar la siguiente teoría: Las mujeres de grupo O presentan en sus secreciones vaginales las isoaglutininas a y b (hecho que ha sido experimentalmente comprobado^{16, 35, 40}) y los espermatozoides de los hombres de grupo A (o B) poseen en su membrana el antígeno A (o B). Después del coito estos aglutinógenos reaccionan con los anticuerpos específicos en el tracto genital femenino, de lo que se deriva una lesión o inmovilización del espermatozoide o la pérdida por otros mecanismos de su capacidad fecundante.

A pesar de ser tan atractiva, esta teoría tiene numerosos detractores, y deja varios puntos importantes sin explicación.

En primer lugar, otros estudios estadísticos⁴⁴, de igual credibilidad científica que los de BEHRMAN, no encuentran una relación tan clara entre la incompatibilidad sanguínea y la infertilidad.

Por otra parte, no es constante la presencia de isoaglutininas en el mucus cervical, y su título muchas veces es poco elevado. Además, PARISH, entre otros, pone seriamente en duda su acción citotóxica³⁴.

Pero el punto más interesante, y el que realmente suscita más controversia, gira alrededor de la presencia de la sustancia A (o B) en la superficie del espermatozoide.

Aunque su existencia ha sido detectada por múltiples procedimientos, desde la aglutinación hasta la inmunofluorescencia, su origen está muy poco claro. Para unos^{27, 36} formaría parte integral de la membrana, de la misma manera que en el hematíe, mientras que para otros^{6, 7, 11} sería adquirida por absorción en el líquido seminal de los individuos secretores de sustancia H.

En el primer caso es evidente que la reacción antígeno-anticuerpo afectaría al gameto, lo cual, además de favorecer la teoría de BEHRMAN, es un curioso ejemplo de selección genética, en detrimento de los individuos de grupo A.

En el segundo caso es más incierta la lesión del gameto, puesto que el antígeno, laxamente unido a su membrana, puede desligarse de ella y reaccionar independientemente con la aglutinina. En uno y otro caso es posible que los aglutinógenos segregados en el líquido seminal de los individuos secretores de sustancia H desempeñen un papel protector, neutralizando las aglutininas del mucus cervical.

En lo que nos concierne, nosotros determinamos sistemáticamente el carácter secretor o no secretor de nuestros pacientes, y mediante técnicas inmunoenzimáticas especiales tratamos de dilucidar los aglutinógenos presentes en cada caso, así como su grado de cohesión a la membrana celular.

2. Inmunidad adquirida.

La capacidad antigénica del espermatozoide es un conocimiento antiguo (METCHNIKOFF, 1899), y varios autores, principalmente QUINLIVAN y LIPIELLO, han descrito los diversos antígenos existentes en su membrana, muchos de ellos con especificidad de órgano^{26, 28, 43}.

Experimentalmente, la inoculación de espermatozoides o de sus extractos antigénicos en membranas de la misma especie, induce una respuesta inmune, acompañada de un estado de infertilidad^{1, 2, 23}.

Resultados similares han sido obtenidos mediante la aplicación local de antígeno a nivel uterino^{20, 41, 42}, si bien no con la misma constancia e intensidad que en la inoculación por vía general. Es importante destacar en este sentido la capacidad autónoma productora de anticuerpos que existe a nivel del cérvix^{19, 41}. Estos anticuerpos, como en todas las secreciones exocrinas, son inmunoglobulinas de tipo IgA, en contraste con los anticuerpos circulantes inducidos por inoculación sistemática, en gran parte de tipo IgG.

Por otra parte, tanto en el plasma como en las secreciones genitales de mujeres afectas de infertilidad primaria, ha sido demostrada la existencia de anticuerpos antiespermatozoide^{5, 9, 14, 21, 35}. Estos resultados deben ser considerados con precaución, por cuanto Edwards¹⁰ y Schwimmer³⁹ han efectuado, trabajando independientemente, hallazgos similares en el plasma y secreciones de mujeres de comprobada fertilidad.

Lógicamente, la inmunización de la mujer debería ser un fenómeno constante, si consideramos que en el eyaculado normal se liberan entre 200 y 400 millones de espermatozoides, y que sólo uno llega, eventualmente, a penetrar el óvulo. Los demás, exceptuando un número impreciso eliminado por drenaje ortostático, son destruidos y degradados enzimáticamente, y sus restos fagocitados por macrófagos uterinos.

Estos macrófagos emigran posteriormente hacia los órganos linfoides periféricos, activando (si los restos fagocitados conservan propiedades antigénicas) las células inmunocompetentes productoras de anticuerpos.

Así, en toda mujer expuesta, habría un cierto título de estos anticuerpos, normalmente insuficiente para impedir su fecundidad, y no detectables por los procedimientos ordinarios. Solamente en casos de reactividad exagerada o de estímulo excesivo, el nivel sería lo bastante elevado para producir infertilidad.

Otra alternativa es la ofrecida por KATSH y AGUIRRE²², que consideran que los antígenos del esper-

matozoide son completamente degradados por enzimas del tracto genital femenino antes de poder estimular el sistema inmunitario. Según esta idea, la inmunización sería la expresión de una deficiencia enzimática a este nivel.

Sea cual fuere la explicación aceptada, lo que resulta indudable es que, una vez iniciada la reacción inmunológica, las relaciones sexuales subsecuentes actúan a modo de "dosis de recuerdo", manteniendo la inmunización y, en consecuencia, la infertilidad^{3, 32, 38}.

El reconocimiento de este principio es fundamental para el tratamiento de las parejas afectas de infertilidad por inmunidad adquirida.

Una vez sentado este diagnóstico por la detección de anticuerpos "antifertilidad", en ausencia de otra anomalía, nosotros recomendamos a nuestros pacientes la abstinencia absoluta y, casi invariablemente, los tests inmunológicos se vuelven negativos en un plazo entre cuatro y doce meses. Las relaciones sexuales son permitidas, a partir de este momento, durante los días correspondientes a la ovulación, y aunque nuestra casuística no es aún muy elevada, podemos afirmar que el número de embarazos obtenido por este procedimiento es significativo.

3. Autoinmunidad.

Al igual que el cristalino y la tiroglobulina, las células de Sertoli están normalmente apartadas de la circulación general y no son reconocidas por el sistema inmunocompetente como antígenos propios. Así, cuando por lesión traumática u otra llegan a ponerse en contacto con este sistema, la producción de anticuerpos tiene lugar como si se tratara de antígenos extraños. Esta es la explicación de las orquitis bilaterales con extensa destrucción de túbulos seminíferos, consecutivas a una lesión, no necesariamente importante, en un solo testículo.

Experimentalmente, también se han producido orquitis, con azoospermia en diversos animales de laboratorio, por inoculación de extractos testiculares y de esperma homólogos^{10, 17, 29}.

Existe otro fenómeno más sutil y más interesante desde el punto de vista de nuestro estudio, que no se acompaña de azoospermia ni de lesión anatómica apreciable. Se trata de la presencia de autoanticuerpos aglutinantes de los espermatozoides en el suero y en el plasma seminal de hombres infértiles. FJÄLLBRANT en un extenso estudio estadístico¹², demuestra, aparte de la rareza de este síndrome, una diferencia significativa entre la frecuencia y el título de espermaglutininas en el suero de hombres infértiles y su hallazgo ocasional en el de hombres fértiles.

Ninguno de estos últimos presentaba el anticuerpo en su plasma seminal, al contrario que todos los del primer grupo.

La formación de autoanticuerpos es debida, en la mayoría de los casos, a la extravasación y reabsorción de grandes cantidades de espermatozoides por obstrucción de los conductos deferentes, y su paso al tracto genital se efectúa a través de las secreciones prostáticas¹⁰.

Inmediatamente después de la eyaculación el anticuerpo ejerce su acción aglutinante en la vagina, y los espermatozoides forman aglomerados, unidos por sus cabezas o por las colas³⁷. FJÄLLBRANT ha demostrado otro tipo de autoanticuerpo, de poca actividad aglutinante, pero con gran efecto inmobilizante sobre el espermatozoo, bien por acción directa sobre la cola, bien por citotoxicidad específica, atacando en primer lugar los mecanismos responsables de la motilidad^{10, 13}. En cualquiera de los casos, el resultado final es la disminución de la penetrabilidad de los espermatozoides a través del moco cervical, y su destrucción y eliminación sin que tengan ninguna oportunidad de fecundar.

DISCUSIÓN

De las tres eventualidades revisadas la inmunización adquirida de la mujer nos parece la más interesante, por su mayor frecuencia dentro del grupo de infertilidades inmunológicas, por su accesibilidad a la terapéutica y por la facilidad con que es posible crear un modelo experimental en animales de laboratorio para su estudio.

El problema de los grupos sanguíneos incompatibles debe ser abordado mediante extensos estudios estadísticos. Su mayor interés radica en la selección genética que se efectuaría a nivel de los gametos, por la cual los homocigotos AA o BB tendrían menores posibilidades de reproducirse que los heterocigotos o los homocigotos OO.

Finalmente, en los fenómenos autoinmunes consideramos pertinente desligar la aspermatogénesis autoinmune, con sus lesiones inflamatorias y necróticas de la autoaglutinación sin lesión anatómica apreciable y con espermatozoides normales en número y morfología. Esta segunda condición no ha sido reproducida hasta la fecha experimentalmente, puesto que, aunque la inducción de anticuerpos contra espermatozoides es fácilmente realizable, en los machos no se ha observado una influencia neta en su fertilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. ASHITAKA, Y.; ISOJIMA, S., y UKITA, H.: Mechanism of experimental sterility induced in Guinea Pigs by injection of homologous testis and sperm. I. Relationship between sterility and anaphylactic reaction of the Uterus. *Fertil & Steril.* 15, 206, 1964.
2. ASHITAKA, Y., ISOJIMA, S., y UKITA, H.: Mechanism of experimental sterility induced in Guinea Pigs by injection of homologous testis and sperm. II. Relationship between sterility and a sperm-immobilizing antibody. *Fertil & Steril.* 15, 213, 1964.
3. BEDFORD, J. M.: Sperm Capacitation and Fertilization in mammals. *Biol. Reproductions Sup.*, 2, 128, 1970.
4. BEHRMAN, S. J.; BUETTNER-JANISCH, J.; GERSHOWITZ, H. y TEW, W. L.: ABO(H) blood incompatibility as a cause of infertility: a new concept, *Am. J. Obst. & Gynec.*, 79, 847, 1960.
5. BEHRMAN, S. J.: Immunologic phenomena in infertility: some clinical applications. *Harper Hospital bulletin* May-June, 147, 1966.
6. BOETTCHER, B.: Human ABO blood group antigens on spermatozoa from secretors and nonsecretors. *J. Reprod. Fertil.* 9, 267, 1965.
7. BOETTCHER, B.: Correlation between human ABO blood group antigens in seminal plasma and on seminal spermatozoa. *J. Reprod. Fert.*, 16, 49, 1968.
8. BUXTON, C. I. y SOUTHAM, A.: A critical survey of present methods diagnosis and therapy in human infertility. *Am. J. Obstet. & Gynec.*, 70, 741, 1955.
9. DUKES, C. D. y FRANKLIN, R. R.: Sperm agglutinins and human infertility: female. *Fertility & Sterility*, 19, 263, 1968.
10. EDWARDS, R. G.: Immunology of conception and pregnancy. *Brit. med. Bull.*, 26, 72, 1970.
11. EDWARDS, R. G.; FERGUSON, L. C., y COOMBS, R. R. A.: Blood group antigens on human spermatozoa. *J. Reprod. Fertil.* 7, 153, 1964.
12. FJÄLLBRANT, Bo.: Sperm agglutinins in sterile and fertile men. *Acta obst. et Gynec. Scand.*, 47, 89, 1968.
13. FJÄLLBRANT Bo.: Interrelation between high levels of sperm antibodies, reduced penetration of cervical mucus by spermatozoa, and sterility in men. *Acta obst. et Gynec. Scand.*, 47., 02, 1968.
14. FRANKLIN, R.R., y DUKES, C. D.: Antispermatozoal antibody and unexplained infertility. *Am. J. Obst. & Gynec.* May, 6, 9, 1964.
15. FRANKLIN, R. R., y DUKES, C. D.: Further studies on sperm-agglutinating antibody and unexplained infertility. *J. Am. Med. Ass.*, 190, 230, 1964.
16. GERSHOWITZ, H.; BEHRMAN, S. J., y NEEL, J. V.: Hema-gglutinins in uterine secretions. *Science*, 128, 719, 1958.
17. HAMERLYNCK, J., Y RUMKE, PH.: A test for the detection of cytotoxic antibodies to spermatozoa in man. *J. Reprod. Fert.*, 17, 191, 1968.
18. HEKMAN, A., y RUMKE, P.: The antigens of human seminal plasma. *Fertility & Sterility*, 20, 312, 1969.
19. HULKA, J. F., y OMRAN, K. F.: The uterine cervix as a potential local antibody secretor. *Am. J. Obst. & Gynec.*, 104, 440, 1989.
20. ISOJIMA, S., y SHUN, LI, T.: Stepwise appearance of spermspecific antigens in rats and their disappearance after fertilization. *Fertility & Sterility*, 19, 999, 1968.
21. ISRAELSTAM, D. M.: The incidence of sperm-agglutinating antibodies in the serum of infertile women. *Fertility & Sterility*, 20, 275, 1969.
22. KATSH, S., y AGUIRRE, A.: Biochemical responses in organs of Guinea Pigs immunized with spermatogenic antigen. *Int. Arch. Allergy*, 33, 141, 1968.
23. KATSH, S., y KATSH G. F.: Perspectives in immunologi-cal control of reproduction: past, present and future. *Pac. Med. & Surg.*, Feb., 28, 1905.
24. KIBRICK, S.; BELDING, D. L., y MERRILL, A. B.: Methods for the detection of antibodies against mammalian spermatozoa. II. A gelatin Agglutination test, 3, 430, 1952.
25. QUINLIVAN, W. L. G.:Antigen-antibody reactions with human semen. *Fertility & Sterility*, 17, 722, 1966.
26. QUINLIVAN, W. L. G.: The specific antigens of human seminal plasma. *Fertility & Sterility*, 20, 58, 1969.
27. LEVINE, P.: The question of D(Rh) antigenic sites on human spermatozoa. *Vox Sang.*, 6, 720, 1961.
28. LIPPIELLO, L. A., Y EL-RUBAYE, F., Y WEIL, A. J.: Human spermatozoa-coating antigen. *Fertility & Sterility*, 19, 991, 1968.
29. MANCINI, R. E.; MONASTIRSKY, R.; COLLAZO, E. F.; SEIGUER, A. C., y ALONSO, A.: Cystotoxic effect of anti-spermatic antibodies on Guinea Pig germinal cells "in vitro". *Fertility & Sterility*, 20, 779, 1969.
30. MATTE, J.: L'Exclusion de paternite par les groupes sanguins. *Laval Medical.* 41, 1.081, 1970.
31. METZ, C. B., y ANIKA, J.: Failure of conception in rabbits inseminated with noagglutinating univalent antibody-treated semen. *Biul. Reprod.*, 2, 22S4, 1970.
32. NOYES, R. W.: Antibody binding of spermatozoa. *Fertility & Sterility*, 20, 43, 1969.
33. OLSON, L. E.: Immunologic studies in infertility. *Connecticut Medecine*, 31, 703, 1967.
34. PARISH, W. E.; CARRON-BROWN, J. A., y RICHARD, C. B.: The detection of antibodies to spermatozoa and to blood group antigens in cervical mucus. *J. Reprod. Fert.*, 13, 469, 1967.
35. PARISH, W. E., y WARD, A.: Studies of cervical mucus and serum from infertile women. *The J. Obst. and Gynec. of Brit. Com.*, 75, 1.089, 1968.
36. POPIVANOV, R.: Segregation of man's AB-group spermatozoa in A and B spermatozoa through agglutination with immune Anti-A rabbit serum. *Z. Immun. Forch.*, 124, 206, 1962.
37. RUMKE, P.: Autospermagglutinins : A cause of infertility in men. *Annals N. Y. Acad. Sciences*, 7, 696.
38. SCHWIMMER, W. B.; USTAY, K. A., y BEHRMAN, S. J.: Sperm-agglutinating antibodies and decreased fertility in prostitutes. *Obst. & Gynec.*, 30, 192, 1967.
39. SCHWIMMER, W. B.; USTAY, K. A., y BEHRMAN, S. J.: An evaluation of immunologic factors of infertility. *Fertility & Sterility*, 18, 167, 1967.
40. SOLISH, G. I.; GERSHOWITZ, H., y BEHRMAN, S. J.: Occurence and titer of iso-hemagglutinins in secretions of the human uterine cervix. *Prog. Sou. Exp. Biol. Med.*, 108, 645, 1961.
41. STRAUS, E. K.: Occurence of Antibody in human vaginal mucus *Prog. Sou. Exp. Biol.*, bled. 106, 617, 1961.
42. STRAUS, E. K.: Sperm immobilization in the human vagina by induced mucoantibody. *Fertility & Sterility*, 16, 346, 1965.
43. WEIL, A. J., y STEFANOVIC, D.: Spermatozoa-coating antigen (SGA) : its persistence in the genital tract of female rabbits. *Fertility & Sterility*, 20, 689, 1969.
44. WHITELAW, M. J., y GRAVIS, L., y ANTONE, M.: Blood Groups in Fertility and Sterility. *Obst. & Gynec.*, 20, 317, 1962.