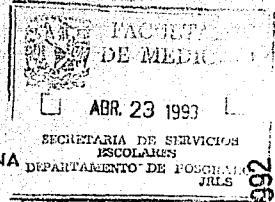


11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

75
2ej

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION



FACULTAD DE MEDICINA

I. S. S. S. T. E.

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

13 OCT. 1992

Subdirección General Médica
Jefatura de los Servicios de Enseñanza e Investigación
Departamento de Investigación

ANTICUERPOS ANTIESPERMATOZOIDES
COMO CAUSA DE ESTERILIDAD

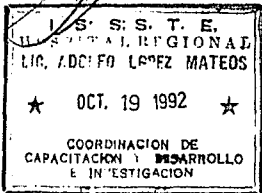


TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA LA DRA.
AÑA LUISA LIMON ABUNDIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN :
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

DR. EDUARDO LOPEZ FRANCO
COORDINADOR DE CAPACITACION
Y DESARROLLO E INVESTIGACION

DR. JAIME HERNANDEZ RIVERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. OSCAR TREJO SOLORZANO
COORDINADOR DEL SERVICIO

1993

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CONTENIDO

1. RESUMEN.

2. INTRODUCCION.

3. MATERIAL Y METODOS.

4. RESULTADOS.

5. DISCUSION.

6. TABLAS Y GRAFICAS.

7. BIBLIOGRAFIA.

RESUMEN:

Dentro de las numerosas causas de esterilidad existe un grupo de parejas con procesos inmunológicos; especialmente a las que se les detecta la presencia de anticuerpos antiespermatozoides como causa de esterilidad.

Estos procesos comprenden por un lado la respuesta inmune contra el espermatozoide ya sea en el hombre (autoinmunes) ó en la mujer (isoinmunidad).

La literatura reporta de un 5% a 15% de varones y mujeres estériles por anticuerpos antiespermatozoides.

Por esta razón se estudiaron a 20 parejas con esterilidad inexplicable que acudieron a la consulta de Biología de la Reproducción del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" I.S.S.S.T.E. realizando un estudio prospectivo utilizando la Técnica de inmunofluorescencia, encontrando la presencia de anticuerpos antiespermatozoides en 2 pacientes (10% del total de pacientes estudiadas), lo que demuestra que existen antígenos particulados responsables de la respuesta inmunológica como causa de esterilidad.

Palabras claves:

ESTERILIDAD. ANTICUERPOS ANTIESPERMATOZOIDES.

A B S T R A C T

Eventhough the causes for infertility are numerous, there is a group of couples with immunologic processes; especially the presence of -- antispermatozoa antibodies as a cause of infertility.

The mentioned processes comprehend the immune response against the spermatozoa either in the male (selfimmunity) or on the female (isommunity).

The existing literature reports a 5 to 15% of infertile males and - females due to antispermatozoa antibodies.

Due to this fact, twenty couples with inexplicable infertility were studied, who attended the Reproduction Biology out patient area at the HRhu ALM (ISSSTE) Social Security Institute for Government - - employees, A prospective study was made using the immunofluorescence technique where it was found the presence antispermatozoa antibodies in two patients (10%) of the total studied patients, what demonstrates the existence of particularized antigens responsible of the immunologic response as the cause of infertility.

KEY WORDS : - Infertility
- Antispermatozoa Antibodies.

INTRODUCCION:

la capacidad de reproducirse y de perpetuar la especie es una de las características de los seres vivos, los cuales necesitan de factores anatómicos y fisiológicos que se coordinen armónicamente para llegar a la fecundación.

En diversas estadísticas, se demuestra que el índice de embarazos en parejas normales que inician relaciones sexuales sin ningún tipo de anticoncepción es en el curso del primer mes 25%; en los 6 meses 63%; en los nueve primeros meses 75%; en el primer año 80%; en los 18 meses 90%. Además del tipo de vida sexual activa, existen otros factores implicados fundamentalmente, la frecuencia del coito y la edad de los conyuges.

Antes de entrar al estudio de la pareja estéril conviene definir dos conceptos que con frecuencia se confunden: ESTERILIDAD E INFERTILIDAD. Una pareja debe considerarse estéril cuando el embarazo no ha ocurrido después de un año de coitos sin contracepción. Infertil, es la incapacidad para poder llevar a la viabilidad un producto que ha sido concebido.

El estudio de la pareja estéril ha tomado relevancia en el curso de los últimos 20 años lo que ha hecho posible que acudan con mayor frecuencia a las clínicas de esterilidad de los diferentes Hospitales para ser estudiadas en forma adecuada y determinar sus posibles causas.

La importancia que este padecimiento alcanza es interesante, con cifras estadísticas que comprenden del 12 al 25%, por lo que el estudio de la esterilidad requiere de un equipo multidisciplinario integrado por un Ginecólogo, Andrólogo, Biólogo en Reproducción Humana, Endocrinólogo, Genetista, Inmunólogo, Urólogo, Patólogo y Personal de Laboratorio ampliamente Capacitado.

El papel de los factores Inmunológicos en la esterilidad es uno de los temas de controversia en Medicina, debido a que no siempre ocurren con tan alta frecuencia como en los primeros estudios publicados, sin embargo, la literatura sugiere una relación entre Inmunidad y esterilidad.

En 1899 Metchnikoff y Ladsteiner, en estudios de animales describieron la presencia de anticuerpos antiespermatozoides. Willson en 1954, continuó estos estudios, hasta los trabajos

de Franklin y Duker en parejas humanas estériles en los años sesentas, quienes determinaron la presencia de una actividad aglutinante para los espermatozoides. Entre tantos estudios realizados, con mayor frecuencia los espermatozoides, el líquido seminal y algunas sustancias en su contenido pueden ocasionar la presencia de anticuerpos antiespermatozoides aglutinantes como posible respuesta antigénica. Es por eso que este tipo de respuesta puede variar desde precipitación, inmovilización, fijación del complemento hasta una reacción lítica.

La formación de anticuerpos se presenta tanto en hombres como en mujeres, evitando la penetración de los espermatozoides al útero, inmovilizándolos o aglutinándolos como una reacción local, desencadenando la participación de macrófagos destructores de espermatozoides, hasta una reacción de complemento en el moco cervical. Postulando los siguientes mecanismos por los cuales los anticuerpos antiespermatozoides interfieren en el proceso de la fertilidad.

1- INTERFERENCIA POR AGLUTINACION O INMOVILIZACION DEL ESPERMATOZOIDE.

- 2.- CITOTOXICIDAD ESPERMÁTICA.
- 3.- INTERFERENCIA EN LA PENETRACION DEL MOCO CERVICAL.
- 4.- INTERFERENCIA EN LA CAPACITACION DEL ESPERMATOZOIDE.
- 5.- BLOQUEO EN LA INTERACCION DEL ESPERMATOZOIDE Y OVOCITO.
- 6.- FAGOCITOSIS LEUCOCITARIA DEL ANTICUERPO ESPERMÁTICO OPSONIZADO.
- 7.- FAGOCITOSIS DEL ESPERMATOZOIDE POR MACROFAGOS.

Todas estas reacciones pueden presentarse en el sistema reproductor con diferentes grados, las de mayor especificidad son las IgA aglutinantes; las IgG inmovilizantes y las menos específicas son las IgM presentes en algunos casos de reacciones inflamatorias.

El objetivo de nuestro estudio fué determinar la presencia de anticuerpos antiespermatozoides en pacientes con esterilidad de origen desconocido, en cuyas mujeres la prueba post-coital se encontraba alterada sin evidencia de infección; en el hombre con espermatobioscopia directa con presencia de aglutinación espermática sin leucocitos.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 20 pacientes en forma prospectiva desde Septiembre de 1991 a Septiembre de 1992 que acudieron al Servicio de Biología de la Reproducción del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del I.S.S.T.E., efectuándose Historia Clínica completa, exploración física, se les entregó un cuestionario que se utiliza en el Servicio, se solicitaron estudios de rutina (biometría hemática (BH) mediante analizador Coulter Modelo JT. Química sanguínea (QS) mediante autoanalizador ASTRA 8 de Beckman; tiempos de sangrado (CTP y TPT) con fibrómetro BBL-FYBrosistem, utilizando citrato de sodio como anticoagulante; frotis y cultivo cervicovaginal en gelosa sangre, gelosa chocolate, Tayer Martin, Sabouraud y EMB), perfil hormonal Ginecológico (hormona luteínica (LH), hormona folículo estimulante (FSH), prolactina, progesterona, éstradiol, testosterona) por medio de Radio Inmuno Analisis (RIA) de Laboratorios Bromerix y Diagnostic Incorporation; Ultrasonografía pélvica con Ultrasonido General Electric modelo RT 3000.

En el protocolo de estudio se realizó espermatobioscopia directa al varón determinando viscosidad, color, pH, volumen,

en la valoración macroscópica; en la observación microscópica (Microscópio invertido marca ZEISS IM-45), se registró la movilidad espermática (mayor al 80%), la vitalidad (mayor al 70%), concentración espermática por mililitro y total (más de 20 millones), leucocitos (menos de 6) y Aglutinaciones (Menos del 10%); La morfología espermática normal (mayor al 80%), se determinó por observación de frotis teñidos con Papanicolaou.

Tomando como parámetro para nuestro estudio solo aquellos varones que presentaban más del 10% de aglutinaciones espermáticas sin leucocitos que las originen; el resto de parámetros en la espermatooscopia se encontraban dentro de lo normal.

A las mujeres se les realizó prueba post-coital, a la que se le observó pH endocervical (tira reactiva, Merck), filancia del moco, cristalización, presencia de células cervicales, movilidad espermática (más del 80%), concentración espermática y aglutinaciones.

Se les realizó la prueba de anticuerpos antispermatozoides en suero, solo a las pacientes que mostraron espermatozoides inmóviles y/o aglutinados.

Los anticuerpos antiespermatozoides se determinaron mediante la técnica de Inmunofluorescencia utilizando pipetas para globulos blancos, camara de Neubouer, Microscópio de Epifluorescencia marca ZEISS, solución amortiguadora de fosfatos con pH 7.4.

Se tomó 0.5 ml. de suero del paciente, inactivando la muestra 30 minutos a 56°C, se contaron en camara de Neubouer los espermatozoides ajustandose a 50 millones por ml. En tubos de ensayo se hace una dilución 1:5 de las muestras problema y los controles positivos y negativos; 0.1 ml. de espermatozoides ajustados a 50 millones por ml. incubandose 30 minutos a 37°C, se lavan con 8 ml. de Sol. amortiguadora 2 veces y una con agua destilada. Se agragan 0.03ml. de Gamma antihumana fluoresceinada incubandose 30 minutos a 37°C lavar nuevamente 2 veces con Sol. amortiguadora y 1 vez con agua, montar en porta objetos y cubre objetos, observando al microscópio de epifluorescencia.

Se presentan resultados y porcentajes en tablas y gráficas.

RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes, 8 mujeres con promedio de edad de 27.6 años con rango de 25 a 32 años, en los 12 hombres se observó un promedio de edad de 30.7 años con un rango de 30 a 35 años.

18 pacientes tuvieron un tiempo de esterilidad de 5 años (Tabla 1). Se formaron 8 parejas de las cuales 7 (80%) presentaron esterilidad primaria y solo una (10%) esterilidad secundaria (Tabla 2). De los 20 pacientes estudiados, 2 fueron positivos a anticuerpos antiespermatozoides un hombre y una mujer (Tabla 3), con incidencia global del 10% (Figura 1).

De los 12 varones estudiados 2 presentaron antecedente de patología testicular (Tabla 4).

El análisis del semen se encontró anormal en 12 pacientes el índice con alteración más frecuente fué la movilidad y las aglutinaciones espermáticas sin leucocitos asociados (Tabla 5).

De las 8 mujeres estudiadas 6 (75%) tenían como

antecedente Infección cervicovaginal (Figura 2). La prueba post-coital (Figura 3) se encontró alterada en 7 mujeres (88%), estas alteraciones se precisan en la tabla 6.

DISCUSION:

Aunque exista excepticismo referente a la importancia de los factores Inmunológicos en la esterilidad humana las investigaciones continuan en este sentido.

El método cualitativo empleado en nuestro estudio indicó que los anticuerpos antiespermatozoides están presentes en el plasma de algunos pacientes con esterilidad.

Varios estudios sistémicos han sido usados para detectar anticuerpos antiespermatozoides en plasma. Algunos de ellos con carencia de objetividad, especificidad y sensibilidad.

Ninguno de los métodos comunes permite la medición de la cantidad de anticuerpos en la supercie del espermatozoide, existiendo una necesidad urgente de desarrollar radioinmuno Investigación especifica para descubrir y cuantificar con presición los anticuerpos contra los antígenos espermáticos en particular los que se originan en la membrana celular. Diversos investigadores han tratado de satisfacer esta necesidad desarrollando radiomarcación, método de gran valor

pero de difícil control radioactivo.

Los métodos de radiofijación y ELISA aplicados a espermatozoides permiten cuantificar de manera más objetiva que los sistemas de Bioinvestigación. Los anticuerpos monoclonales cuantifican precisamente el nivel de anticuerpos en la superficie celular.

Sin embargo, perpetúan los problemas inherentes de estos métodos disponibles en la actualidad.

La técnica estudiada en nuestro estudio nos permite identificar de una manera sencilla y disponible en laboratorio a los pacientes con anticuerpos antiespermatozoides, antes de ser sometidos a pruebas más sofisticadas. Con la técnica de Inmunofluorescencia encontramos anticuerpos antiespermatozoides en un 10%. Runke, Hekman, Jones y Schumacher, reportaron de 5 a 15% de varones y mujeres estériles con anticuerpos antiespermatozoides.

El varón positivo a los anticuerpos antiespermatozoides, presentó como antecedente infección en el tracto genital. Las infecciones en el tracto reproductivo masculino producen

inflamación local que probablemente conducen a migración dentro del tracto genital de células inmunológicamente competentes capaces de iniciar la producción de anticuerpos espermáticos; alternativamente la elección de una respuesta inmunológicamente localizada en el tracto genital a patógenos fué en primer lugar para la formación de anticuerpos dirigidos contra el carbohidrato de la superficie del espermatozoide.

El varón con anticuerpos antiespermatozoides presentó astenospermia; Mathut en 1984 encontró la movilidad espermática disminuida en el 72% de los pacientes con esta alteración.

La mujer positiva a los anticuerpos antiespermatozoides presentó como antecedente infección cervicovaginal. En la mujer las vías genitales están bien dotadas de células inmunológicamente competentes, por lo tanto las reacciones inmunes a los antígenos espermáticos pueden intensificarse en presencia de infecciones vaginales; un mecanismo probable de reacción inmunitaria es la fagocitosis del espermatozoide por células somáticas y macrófagos.

La movilidad espermática se vió afectada en las pacientes

con isoimmunidad al semen; Mathut en 1984 encontró astenospermia inmunológica en la prueba post-coital (57% de las mujeres que estudió. Sin embargo la prueba post-coital no es concluyente de esterilidad inmunológica, pues existen pacientes con prueba post-coital alterada y niveles de anticuerpos antiespermatozoides normales.

Consideramos que son múltiples las causas de esterilidad pero el papel que juegan los anticuerpos antiespermatozoides es importante y de tomarse en cuenta, Melvin (1981) y Warren (1981), reportaron de un 5 a 15% de pacientes con esterilidad Inmunológica.

En la Unidad de Biología de la Reproducción, del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del I.S.S.S.T.E. de 20 pacientes estudiados con sospecha de anticuerpos antiespermatozoides, 2 fueron positivos, lo que representó el 10%.

TABLA 1

TIEMPO DE ESTERILIDAD

1-5	AÑOS	18
6-10	AÑOS	2
11-15	AÑOS	0

FUENTE: H.R.L.A.L.M.

TABLA 2

PAREJAS ESTUDIADAS

ESTERILIDAD PRIMARIA	7
ESTERILIDAD SECUNDARIA	1

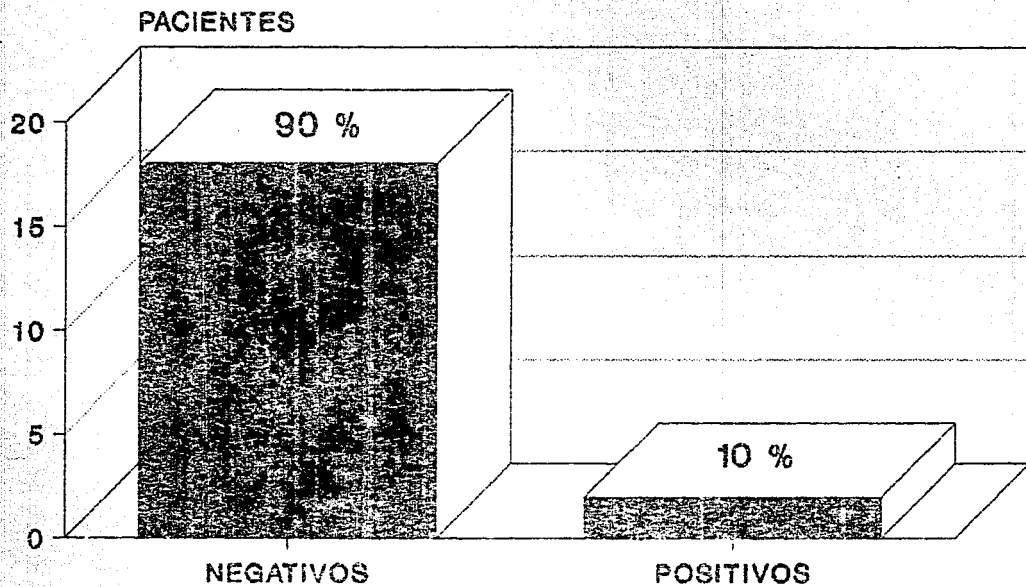
FUENTE: H.R.L.A.L.M.

TABLA 3

**PORCENTAJE DE PACIENTES CON
ANTICUERPOS ANTIESPERMATOZOIDES**

	+	%
12 VARONES	1	8.3
6 MUJERES	1	12.5

FUENTE: H.B.L.A.L.M.



 PORCENTAJE TOTAL DE

PACIENTES CON ANTICUERPOS ANTIESPERMATOZOIDES

FUENTE: H.R.L.A.L.M.

FIG. 1

TABLA 4

ANTECEDENTES EN EL VARON

URETRITIS	1
URETRITIS CONDILOMAS	0
TRAUMATISMO TESTICULAR	0
VARICOCELE	1
SIN ANTECEDENTE	0

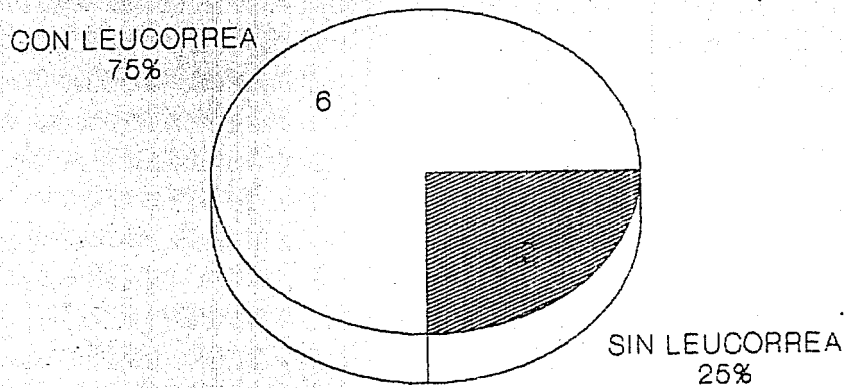
FUENTE: H.R.L.A.L.H.

TABLA 5

ANTECEDENTES EN EL VARON

MOVILIDAD ESPERMATICA	< 60%	12
CONCENTRACION ESPERMATICA	< 20%	0
MORFOLOGIA ESPERMATICA	< 50%	0
LEUCOCITOS	> 6	2
AGLUTINACIONES ESPERMATICAS	> 10	12

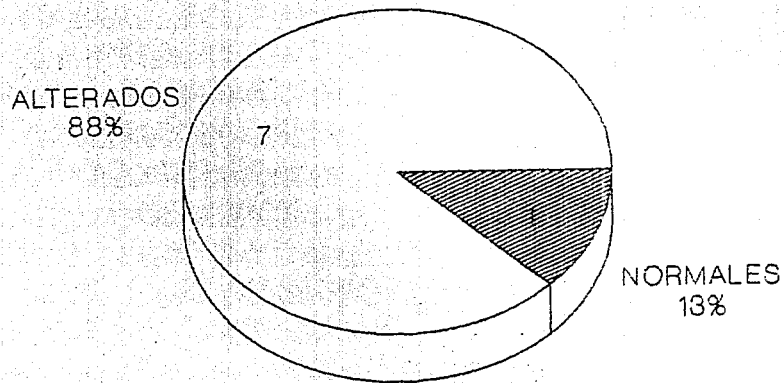
FUENTE: H.R.L.A.L.M.



ANTECEDENTES INFECCIOSOS EN LA MUJER

FUENTE: H.R.L.A.L.M.

FIG. 2



PRUEBA POST-COITAL

FUENTE: H.R.L.A.L.M.

FIG. 3

TABLA 6

ALTERACIONES EN LA PRUEBA DE SIMS HUNNER

VOLUMEN	< 0.3 ml.	0
FILANCIA	< 1 cm.	0
VISCOCIDAD	ALTA	0
CELULARIDAD	> 11	0
CRISTALIZACION	AUSENTE	0
MOVILIDAD ESPERMATICA	MOVILIDAD 0 - 1	7
AGLUTINACIONES	> 10	7

FUENTE: H.B.L.A.L.M.

BIBLIOGRAFIA.

1. - Alexander NJ; Kay R: Antigenicity of frozen and fresh espermatozoa: Fertil Steril. 1977 Nov; 28(11):1234-37.
2. - Alexander NJ: Antibodies to human spermatozoa impide sperm penetration of cervical mucus or hamster eggs: Fertil Steril. 1984 March; 41(3):433-39.
3. - Alexander NJ: An immunosorption assay for antibodies to spermatozoa: Comparison with agglutination and immobilization test: Fertil Steril. 1984 Feb; 41(2):270-76.
4. - Anderson DJ; Alexander NJ; et. al.: New look at antifertility vaccines: Fertil Steril. 1983. Nov.; 40(5):557-71
5. - Bronson RA; Cooper GW; et. al.: Autoimmunity to spermatozoa: effect on sperm penetration of cervical mucus as reflected by post-coital testing: Fertil Steril. 1984. Apr.; 41(4):609-14.

- 6.- Clancy R; Radonic I; et. al.: Local production of antisperm antibodies in infertile women: Medical Journal Aust. 1979. Nov. 17;2(10):S11-14.
- 7.- Chandley A; Flether J; et. al.: Citogenesis and infertility in man: A. Hum. Genetic. 1975. (39):249-321.
- 8.- Etribi A; Ibraim A; et. al.: Antisperm Antibodies and human infertility; Fertil Steril. 1982. Feb.; 37(2):236-39.
- 9.- Franken DR; Slabber CF; et. al.: The treatment of immunological infertility: J. Medical; 1981. Aug. 29;60(9):354-55.
- 10.-Franken DR; Slabber CF: Experimental finding with spermantibodies; condon therapy (a case report): andrologia 1979. 11(6):413-16.
- 11.-Fuchs EF; Nancy j; et. al.: Immunologic consideration before and after vasovasostomy; Fertil Steril; 1983. Oct. 40(4):497-500.

- 12.-Harrison RF: Significance of sperm antibodies in human fertility: Int. J. Fertil. 1978; 23(4):288-293.
- 13.-Hass GG Jr.; Weiss-Wik R; et. al.: Identification of antisperm antibodies an sperm of infertile man : Fertil Steril. 1982. Jul. 38(1):54-61.
- 14.-Hass GG Jr.; Cines DB; et. al.: Immunologic infertility: Identification of Patients with antisperm antibodies: New England J. Med. 1980. Sept. 25;303(13):722-27.
- 15.-Hendry NJ; Sampson JH; et. al.: Pregnancy rates in patients treated for antisperm antibodies with prednisone: Int. J. Fertil.; 1983. 28(2):63-67.
- 16.-Hinrichsen-Kohane; Adriana C: Analysis of antigen expression of human spermatozoa by means of monoclonal antibodies; Fertil Steril. 1995; Feb. 43(2)
- 17.-Hoffman ML; Curtis GL: Prevention of monkey sperm penetration of zona free hamster ovary sperm antibodies obtained from vasectomized cyno molgus monkeys: Fertil Steril. 1984. Jul.; 42(1);103-11.

- 18.-Huacuja L; Delgado NM; et. al.: Metabolic changes induced in human spermatozoa by sub-agglutinating concentrations of specific antibodies: Arch Andrologia. 1978. Sept. 1(4);325-332.
- 19.- Jager S; Kuiken J; et. al.: Comparison of two supravital stains in examination of human semen and test for cytotoxic antibodies to human spermatozoa; Fertil Steril; 1984. Feb. 41(2);294-97.
- 20.- Kremer J; Jager S; et. al.: Treatment of infertility caused by antisperm antibodies; Int. J. Fertil; 1978. 23(4); 270-76.
- 21.- London SN; Haney AF: Diverse humoral and cell-mediated effects of antisperm antibodies: Fertil Steril; 1984. Jun. 41(6); 907-12.
- 22.-London SN; Haney AF; et. al.: Macrophages and infertility : enhancement of human macrophage-mediated sperm killing by antisperm antibodies: Fertil Steril: 1985. Feb. 43(2); 274-78.

- 23.-Mathut S; Oliver H; et. al.: Sperm motility on post-coital testing correlates with male autoimmunity to sperm: Fertil Steril: 1984. Jan. 41(3); 81-87.
- 24.-Melvin LT: Inmunología de la Infertilidad: Infertilidad; Ed. Interamericana; 1981.
- 25.-Ping WW: Sperm antibody activity in human Fallopian tube fluid: Fertil Steril: 1979. Dec. 32(6); 671-84.
- 26.-Requeda E; Charron J: Fertilizing capacity and sperm antibodies in vasovasostomized men: Fertil Steril; 1983. Feb. 39(2)
- 27.-Shulman S: Antisperm antibodies and fertility (letter): Lancet: 1981. Apr. 4.1;(8223):788.
- 28.-Steven SW: Relation Between genital tracts infections, sperm antibodies in seminal, and infertility: Fertil Steril; 1983. Dec. 40(6): 805-8.

29. - Warren PJ: Inmunología de la Infertilidad: Ginecología y Obstetricia. Temas actuales, Avances en Infertilidad: 1a. Ed. Interamericana. 1981; 3:583-610.

30. -Zanchetta R; Busolo F: Implified method using enzyme liked immunorbent assay for antibodies antisperm: Americal Journal Repord Inmunology; 1984. Jun. 5(4) 182-84.