

**2020**



**[ ESTUDIO  
INMUNOLÓGICO  
DEL SEMEN ]**

**DRA. ADRIANA BRUFMAN**

- INFERTILIDAD INMUNOLÓGICA
- PATOGÉNESIS DE LA REACCIÓN INMUNE ANTIESPERMATOZOIDE
- ANTICUERPOS ANTIESPERMÁTICOS (AAE)

Técnicas de Detección de AAE- Métodos diagnósticos

## Infertilidad inmunológica

Desde hace más de 60 años comenzó el estudio de AAE con modelos experimentales

Landsteiner demostró la naturaleza antigénica de los espermatozoides mediante la inmunización activa en cobayos provocando orquitis autoinmune.

El objeto primitivo del estudio fue buscar una vacuna anticonceptiva, es decir un control inmunológico de la fertilidad, pero luego se comprobó que los AAE juegan un papel causal o al menos son coadyuvantes de ciertos casos de infertilidad conyugal.

En el proceso reproductivo, tienen lugar una serie de mecanismos inmunológicos que actúan sobre el gameto masculino desde su producción hasta su fusión con el ovocito.

El sistema inmunocompetente puede interferir en forma positiva o negativa con la función reproductora a distintos niveles. No debemos olvidar que los espermatozoides en el plasma seminal, constituyen un pool de antígenos protegidos por mecanismos específicos de tolerancia inmunológica. Los espermatozoides pueden considerarse como organismos unicelulares haploides con movimiento autónomo, que se encuentran "aislados" del resto del organismo por la barrera hematotesticular.

En la mujer, estos antígenos, al entrar en contacto con el sistema inmune femenino, pueden inducir a la sensibilización, es decir a la formación de **ISOANTICUERPOS**.

Una vez fecundado el ovocito, la célula fecundada al implantarse, constituye un nuevo individuo en parte "extraño" a la madre, pero que evidentemente es "tolerado" por una serie de mecanismos.

Si se producen alteraciones en estos mecanismos de protección, tanto en la madre como en el feto, en casos de infertilidad o abortos recurrentes, se puede pensar en una base seguramente inmunológica.

Desde hace 15 años hasta el momento, se ha avanzado en cuanto:

- 1- Modo de acción de los Ac. a través de todo el proceso de fecundación.
- 2- Tipo de anticuerpo.
- 3- Lugar de fijación del anticuerpo al espermatozoide.

Aproximadamente un 10% de la infertilidad sin causa aparente (Infertilidad idiopática) está dada por el factor inmunológico..

→Autoanticuerpos ( Hombres) 8-15% ( En hombres fértiles 10 veces menor)

→Isoanticuerpos (Mujeres ) 2-15% Ac. Inmovilizantes.  
5-30% Ac. Aglutinantes.

El porcentaje aumenta en vasectomías, varicocele y enfermedades autoinmunes.

## **ANTÍGENOS SEMINALES**

Existen dos grupos de Antígenos seminales en el tracto reproductor masculino

- a) Antígenos de las glándulas anexas y sus secreciones (Plasma seminal )
- b) Antígenos de los espermatozoides, testículos y epidímo.

### **A) Antígenos del Plasma Seminal**

- 1) Procedentes del plasma sanguíneo ( Alb, Tf, C3, IgGs )
- 2) Procedentes de glándulas anexas ( Ej. F.A prostática, lactoferrina de vesículas seminales, etc.)

## **B) Antígenos de los Espermatozoides**

### 1) Ag. INTEGRALES O INTRÍNSECOS

1a) Antígenos ABH (I.F): 1 sólo Ag. (A o B ) por las características haploides de las células sexuales . También pueden ser detectadas sustancias ABH en P.S de secretores- (1964)

Se detectaron también Ag. M.N y T. No se detectó Ag. D ni Xga.

1b) Antígenos HLA (Citotoxicidad ) : 1 sólo Ag. (1972)

1c) Antígenos específicos ( Región anterior de la cabeza, área ecuatorial, región postnuclear, s. i. y cola )H ort-Hansen (1971)

### 2) Ag. DE REVESTIMIENTO ó COATING (SCA)

Son glicoproteínas de alto contenido de ácido siálico

Protegen al espermatozoide evitando la isoimmunización de la mujer con los Ag. específicos ?

## **CAUSAS QUE FAVORECEN LA PRODUCCIÓN DE ANTICUERPOS ANTIESPERMÁTICOS EN HOMBRES**

- Orquitis infecciosa
- Orquitis alérgica.
- Vasectomía y obstrucciones de la vía seminal.
- Biopsia testicular, tratamientos testiculares.
- Criptorquidia.
- Tumores testiculares.
- Infecciones de la vía seminal ( prostatitis, epidimitis ).
- Torsión de cordón.
- Varicocele.
- Prácticas homosexuales.

## **EFFECTO DE LOS ANTICUERPOS ANTIESPERMÁTICOS**

Los efectos deletéreos que los AAE tienen sobre la fertilidad, dependen de su concentración en semen y sobre todo, del grado de unión a la superficie de los espermatozoides. Los AAE son policlonales y pueden dirigirse contra diversos antígenos. La capacidad para impedir la fertilidad dependerá de las funciones biológicas que resulten bloqueadas por los AAE en los gametos masculinos.

### **MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS AAE**

- Formación de aglutinaciones espontáneas.
- Reducción de la motilidad.
- Alteración de la espermatogénesis.
- Atrapamiento espermático en el moco cervical.
- Bloqueo de las interacciones con la zona pelúcida y la membrana vitelina.

### **MOTILIDAD**

Los AAE pueden alterar la motilidad espermática al menos por tres mecanismos:

- a) directamente produciendo lesiones en la membrana u otras estructuras de la cola.
- b) Provocando autoaglutinaciones de espermatozoides, que secuestran un porcentaje importante de la población espermática móvil.
- c) Ejerciendo un " efecto ancla "al atravesar el moco cervical femenino.

En consecuencia, los AAE fijados a la superficie espermática, pueden dar lugar a pruebas post- coitales repetidamente negativas. El test de penetración in vitro de estos espermatozoides en moco cervical o test de Kremer, es también patológico. Se ha descrito un patrón de movimiento característico en estas circunstancias, con agitación no progresiva (SHAKING). La penetración in vitro del moco podrá ser normal si se utilizan espermatozoides control.

## ESPERMATOGÉNESIS

Pacientes con títulos más elevados de AAE, suelen presentar con más frecuencia bajos recuentos espermáticos, a menudo asociada otras alteraciones de la de la motilidad o la maduración espermática. Los AAE podrán interaccionar con antígenos comunes a las células de espermatogénesis inmaduras que se encuentran en los túbulos seminíferos, condicionando una producción espermática inadecuada.

## FERTILIZACIÓN

Los AAE pueden unirse a ciertos antígenos que poseen funciones específicas en el proceso de fertilización, interfiriendo en la acción acrosómica, la unión a la zona pelúcida y la fusión del espermatozoide con la membrana plasmática del ovocito. Estos últimos efectos pueden observarse al realiza técnicas como la fertilización in vitro ( FIV ), donde se observa que la capacidad fertilizante de los espermatozoides disminuye en casos de factor autoinmune positivo.

## **TÉCNICAS PARA EL ESTUDIO DE AAE - MÉTODOS DIAGNÓSTICOS**

Las técnicas clásicas basadas en el estudio del suero de los pacientes, han sido parcialmente desplazadas durante los últimos años por otras que detectan inmunoglobulinas en la superficie del espermatozoide. En la mujer sería efectivo el estudio de los AAE en el moco cervical. Las técnicas en suero pueden tener utilidad complementaria en el diagnóstico o bien en caso de que no se puedan estudiar espermatozoides o moco cervical.

## TÉCNICAS CLÁSICAS

Fueron estandarizadas por la OMS en 1972 para homologar resultados debido a la gran confusión en la interpretación clínica de los mismos. Son test de aglutinación o inmovilización en los que se enfrenta la muestra a testear ( moco cervical, plasma seminal o suero ) con espermataozoides tratados en distintas condiciones, según la muestra a analizar. Son:

- 1- Aglutinación en gelatina ( GAT )Kibrick, 1952 ( Fig. 1)
- 2- Test de aglutinación en capilares. Sulman, 1971.
- 3- Test de Franklin- Duke ( TSAT )1964.
- 4- Tray aglutination test ( TAT ) Friberg, 1974 ( Fig. 2 )
- 5- Sperm immobilization test ( SIT ) Isojima, 1968 ( Fig. 3 )
- 6- Test de Kremer ( contacto moco- semen en capilares )
- 7- Test de citotoxicidad. Jeffery, 1972 ( Fig. 4 )

Todos estos métodos necesitan pools de semen con parámetros óptimos de concentración, motilidad y morfología.

### "NUEVAS" TÉCNICAS

Las llamadas nuevas técnicas de detección inmunológica, incluyen técnicas de screening o métodos más sensibles y específicos Son:

- 8 Mar- test directo ( Reacción mixta de antiglobulina ) Coombs- Rumke, 1971 (Fig 5)
- 9 Inmunobead Test ( IBT ) ( Fig 6 )
- 10 Inmunofluorescencia ( IF ) ( Fig 7)
- 11 EIA ( Fig 8 )
- 12 Inmunoperoxidasa ( I.P ) ( Fig 9 )

La reacción mixta de antiglobulina (MAR) detecta IgG fijada a la superficie de los espermatozoides vivos por medio de una reacción de aglutinación mixta con hemáties ó partículas de látex sensibilizadas. Se realiza en semen fresco, sin tratar.

Constituye la técnica rutinaria de despistaje. Su principal limitación es la necesidad de contar con cierto número de espermatozoides con movilidad progresiva (más de 2 millones por mL). Los especímenes con astenozoospermia pueden dar lugar a resultados falsamente positivos , por atrapamiento inespecífico de los espermatozoides.

Basada en el mismo principio , la utilización de esferas de poliacrilamida con anti-inmunoglobulinas específicas (IBT) consigue identificar loe espermatozoides portadores de AAE, especificando además el tipo de

inmunoglobulina y la región del espermatozoide donde se fija . Se realiza con espermatozoides libres de plasma seminal en los casos positivos para la prueba MAR, o para completar la batería diagnóstica.

La aplicación de técnicas indirectas basadas con MAR ó IBT permite estudiar las inmunoglobulinas antiespermáticas libres en suero, plasma seminal , moco cervical, etc. Se requiere disponer de espermatozoides normales vivos, los cuales , después de ser incubados con la muestra a estudiar , son lavados y sometidos a la técnica de IBT ó MAR.

### Valoración de resultados

La OMS fija al umbral de positividad para el MAR y el IBT a partir del 10% de espermatozoides con inmunoglobulinas adheridas. Sin embargo nuestro laboratorio es algo más estricto y considera positivos valores por encima de un 25%. A partir del 50% se puede pensar en el factor autoinmune como causa suficiente de subfertilidad y por encima del 75% se trata de una afectación severa.

Es conveniente hacer un seguimiento en el tiempo , repitiendo las pruebas para comprobar la persistencia y cronicidad del factor autoinmune y eventualmente comprobar la respuesta al tratamiento. Si los resultados son inicialmente negativos , podrá repetirse y ampliarse el estudio cuando la clínica haga sospechar el factor autoinmune.

### Tratamiento

Los posibles tratamientos de la infertilidad masculina por anticuerpos son:

1-Inmunosupresión

2-Fertilización in vitro

3-Inseminación instrumental intrauterina con semen de cónyuge

4-Inseminación con donante

Otras alternativas son el uso de preservativos (en el caso de isoanticuerpos) o el lavado de espermatozoides.

Los efectos secundarios de los corticoides no deben subestimarse y pueden comprometer al tratamiento. Por ello , no debe emprenderse un tratamiento

inmunosupresor hasta haber asegurado el diagnóstico y después de evaluar en cada caso los beneficios esperados frente a los riesgos potenciales.

---

## **INDICACIONES PARA EL ESTUDIO INMUNOLOGICO DE HOMBRES INFERTILES**

- Aglutinaciones espermáticas espontáneas en el espermograma
- Astenozoospermia
- Test post-coital ó Test moco-semen patológico
- Existencia de otras patologías autoinmunes
- Esterilidad sin causa aparente (ESCA)

---

*Dra. Adriana Brufman.*