

Serviciul județean pentru studiul și tratamentul tulburărilor de reproducere umană (cond.: dr. S.P. Olariu, doctor în medicină), Clinica de Obstetrică-Ginecologie nr. 1 (cond.: prof. dr. C. Boga, doctor în medicină) și Disciplina de morfofpatologie (cond.: conf. dr. G. Simu, doctor în medicină) a I.M.F. din Tîrgu-Murș

## CONDIȚIONAREA IMUNOLOGICĂ A FERTILITĂȚII ȘI SARCINII

Ruxandra Olariu, S.P. Olariu, G. Simu

Observații recente asupra tulburărilor de reproducere umană, cit și asupra patologiei sarcinii au atras atenția asupra intervenției, în mai multe împrejurări, a unor factori de natură imună. S-a impus astfel necesitatea unei mai bune cunoașteri a acestor factori pentru obținerea unei creșteri demografice de calitate.

De fapt, funcționarea impecabilă a reglării imunologice este necesară asigurării fertilității cuplurilor umane, după cum ea trebuie să asigure evoluția normală a sarcinii. Anumite disfuncții imune pot fi cauze de infertilitate sau pot, în continuare, să aibă urmări defavorabile, de multe ori grave, asupra creșterii și dezvoltării produsului de concepție.

### *I. Condiționarea imunologică a fertilității*

Sterilitatea este o problemă nevralgică pentru cuplurile care își doresc urmași, perturbând climatul familial și scăzând indicii demografici, intrucît afectează aproximativ 10% din perechile căsătorite. Cauza principală a sterilității este reprezentată de deficiențele spermatice ale partenerului, conținând în scăderea numărului și a mobilității spermatozoizilor și în creșterea numărului formelor atipice. Femeia poate fi și ea responsabilă, ca urmare a unor tulburări endocrine, obstrucții tubare sau uterine, inflamații ale diverselor segmente ale tractului genital, parazitoze, dar și a intervenției unor factori imuni sau autoimuni.

Este numai parțial cunoscută intervenția imunității în producerea sterilității, subtilitatea și complexitatea reacțiilor imune necesitând investigații laborioase pentru descifrarea lor. În acest sens, cercetarea profilului imunologic al cuplurilor sterile este necesară în scopul stabilirii cauzelor sterilității și pentru aplicarea unei terapii adecvate. Atît la femeie cît și la bărbat au fost evidențiate anticorpi antispermatici, care pot să compromită succesul reproductiv. Cauzele apariției anticorpilor antispermatici sau a anticorpilor față de alte structuri gonadice (zona pellucidă, teaca foliculară de la nivelul ovarului, celulele Sertoli sau membrana bazală a tubilor seminiferi) nu sînt bine cunoscute. Sterilitatea determinată de intervenția unor reacții imune îmbracă patru forme mai importante:

### *1. Imunizarea femeii față de spermatozoizi*

Cu toate că spermatozoizii conțin un număr important de antigene, organismul femeii nu manifestă în mod normal reacții imune evidente față de antigenele spermatice cu care vine în repetate rînduri în contact. Lipsa unei reacții s-ar putea datora acțiunii imunosupresive a plasmelor seminale, care ar putea masca antigenele spermatice, exercitînd o acțiune blocantă.

Există însă femei la care s-au evidențiat reacții imune de natură

umorală împotriva antigenelor spermatice. Existența anticorpilor anti-spermatice în sînge și în mucusul cervical a fost incriminată de Jones (1932), în 7—17% din cuplurile sterile ca și cauza sigură a sterilității. Alți autori consideră prezența izospermaglutininelor din mucusul cervical drept cauză a sterilității la 12—14% din cupluri (David și Gromigon, 1984).

Reacția față de spermatozoizi poate să apară în cazurile de infecții și infestații vaginale asociate sau nu cu leziuni preneoplazice sau neoplazice ale colului uterin. Mecanismul de producere a anticorpilor antispermatice (Ac Sp) pare a fi în legătură cu experiența sexuală a femeii, cu varietatea antigenelor spermatice cu care a venit în contact.

Efectul produs de Ac Sp asupra spermatozoizilor este de încetinire sau suprimare a mișcărilor de înaintare. Exagerarea reacției imune față de spermatozoizi ar putea fi urmarea pătrunderii masive de antigene în țesuturile lezate. Studiul corelației dintre nivelul Ac Sp și sterilitatea feminină a fost îngreunat de diversitatea tehnicilor utilizate în izolarea și dozarea acestora, neputîndu-se stabili o relație de dependență strictă.

Ac Sp par să dețină un rol determinant în cazul femeilor cu sterilitate de cauză neprecizată durînd de peste 3 ani (Jones, 1982). Cercetările ultimilor ani au arătat că trecerea anticorpilor serici în secrețiile aparatului genital este redusă, dar s-a dovedit existența unui sistem secretor imun propriu colului uterin. Acest sistem reacționează la stimuli antigenici locali prin sinteză de anticorpi de tipul IgA, fiind calitativ, deși nu și cantitativ, similar cu cel al altor mucoase. Studiul minuțios al biochimiei mucusului cervical, utilizarea unei mari varietăți de tehnici de extracție și tehnici imunologice, a demonstrat o mare incidență a Ac Sp, de obicei de tipul IgA în glera femeilor sterile (Harrison, 1973). Se remarcă o mai strînsă corelație între prezența anticorpilor secretați local și sterilitatea feminină, în comparație cu nivelul anticorpilor sanguini.

La majoritatea femeilor cu Ac Sp, aceștia au fost evidențiați atît în sînge cît și în glera cervicală, prezența de Ac Sp doar în mucus pătrînd a fi legată de existența factorilor inflamatori genitali și de experiența sexuală a femeii.

În cazul prezenței Ac Sp în gleră, se constată scăderea marcată a mobilității spermatozoizilor, aceștia modificîndu-și mișcarea de înaintare vibratilă. Anticorpii de tipul IgA produc legarea spermatozoizilor de miceliile de glicoproteine ale mucusului cervical, immobilizîndu-i. Propriile noastre observații (Olariu și colab. 1986), realizate prin executarea testului postcoital Kühn-Hühner la 147 femei din cupluri sterile, femei care nu prezentau variații ale pH vaginal sau leziuni inflamatoare ale tractului genital, au arătat o importantă diminuare pînă la abolire a motilității spermatozoizilor partenerului după contactul cu secreția vaginală, sugerînd existența unor Ac Sp.

Pînă în prezent, încercările de a trata acest tip de sterilitate au eșuat. S-a încercat utilizarea condoamelor pentru a împiedica temporar bombardarea colului uterin cu antigenele spermatice, dar această tehnică obstructivă s-a dovedit ineficace. S-a recurs și la utilizarea terapiei imunosupresive, cu doze mari de corticosteroizi, dar pe lângă riscurile metodei, rezultatele nu au fost încurajatoare (Chen, 1979). O

modalitate folosită pentru depășirea barierei cervicale este și cea a însămințării artificiale intrauterine, după îndepărtarea prealabilă a mucusului cervical.

### 2. Autoimunizarea femeii față de antigenele tractului genital

Fenomenul se întâlnește la nivelul ovarului. Au fost puși în evidență autoanticorpi față de zona pellucidă a foliculului ovarian (Shrivers, 1977), cât și față de celulele secretoare din teacă. Anticorpii ce acționează asupra zonei pellucide au fost detectați în serul unor femei sterile fixarea anticorpilor pe suprafața ovulului ducând la dificultatea penetrării spermatozoizilor sau la deficiențe de nădare a ovulelor fecundate. Întrucât astfel de anticorpi au fost detectați și în serul unor femei fertile, este necesar un studiu mai aprofundat al acestor anticorpi, precizarea mecanismului lor de acțiune.

Au fost detectați și autoanticorpi ce acționează asupra celulelor producătoare de steroizi din teaca internă a foliculului ovarian, în special în cazul femeilor cu boală Addison autoimună. Această situație ar putea fi însă implicată și în alte forme de insuficiență ovariană. Prezența acestui tip de autoanticorpi este asociată cu anovulație, amenoree, sterilitate, ca urmare a deficitului de estrogeni produși la nivelul celulelor respective.

### 3. Autoimunizarea față de spermatozoizi

este mai frecventă la bărbați cu leziuni inflamatoare, traumatice sau obstructive ale căilor spermatiche. Aceste leziuni rupind bariera hematotesticulară proteoasă, produc o reacție de imunizare față de propriii spermatozoizi. Autoanticorpii formați sînt de tipul IgA, producînd aglutinarea spermatozoizilor și afectîndu-le mobilitatea.

Există o mai strînsă corelație între prezența Ac Sp în ser și sterilitatea masculină, decît în cazul sterilității feminine. Se remarcă o incidență semnificativ crescută a acestor anticorpi la bărbații sterili comparativ cu cei fertili chiar dacă posedă și ei Ac As; există o relație invers proporțională între titrul anticorpilor și șansele de paternitate. Astfel de Ac As se întîlnesc la 10% din bărbații streili și la 1% din cei fertili (Skulmann, 1984). Anticorpii din lichidul seminal au o semnificație mai importantă decît cei serici; prezența lor în ser atrage însă atenția asupra unui titru crescut al anticorpilor din lichidul seminal.

Informațiile asupra sistemului secretor imun din tractul genital masculin sînt încă insuficiente. Se știe că anticorpii de tip IgM nu difuzează în lichidul seminal, pe cînd anticorpii IgG trec în cantități reduse prin intermediul secrețiilor prostatice. Aglutinarea spermatozoizilor este datorată combinării activității IgA secretate local cu cea a IgG transfereate pasiv și se realizează cu participarea complementului. Se consideră că 1% din cantitatea IgA și IgG serice pătrund în lichidul seminal.

Autoaglutinarea spermatozoizilor se poate observa in vitro, ea avînd loc imediat după emisiunea spermei din căile spermatiche sau la 2-3 ore. Se remarcă aglutinarea de tipul „cap-cap”, „cap-coadă”, „coadă-coadă”, agregatele de spermatozoizi fiind diferit orientate. Nu este obligatoriu să se producă aglutinarea la toți purtătorii de autoanticorpi antispermatici, există astfel de purtători fertili.

Tratamentul bărbaților cu sterilitate imunologică cu corticosteroizi în scopul inhibării temporare a spermatogenezei și a opririi sensibilizării

organismului față de propriii spermatozoizi nu a dat pînă acum rezultate concludente.

O formă particulară de sterilitate masculină, ca urmare a acțiunii combinate a imunității de tip celular și umoral, s-a putut obține în mod experimental prin administrare de spermatozoizi în antigen Freund. Rezultatul a fost inducerea unei orhite cu azoospermie.

4. *Reacții autoimune față de alte sturcturi testiculare* s-au observat mai rar în cazul persoanelor cu boală Addison autoimună. Experiențe pe animale au permis obținerea unor orhite autoimune în care leziunile interesau cu predilecție celulele Sertoli sau membrana bazală a tubilor seminiferi.

## II. Factori imunologici în sarcină

Fătul poate fi considerat un transplant histoincompatibil în organismul matern, deoarece jumătate din antigenele sale de histocompatibilitate sînt de origine paternă. Cu toate acestea sarcina este tolerată în marea majoritate a cazurilor iar nașterea nu poate fi considerată o respingere a transplantului, întrucît se produce după același timp de gestație și în cazul unor cupluri histocompatibile (animale de tulpină pură).

Femeia gravidă ar trebui să reacționeze imunologic împotriva trofoblastului, căci fragmente de trofoblast pătrunse în circulația maternă în timpul sarcinii normale sînt recunoscute ca străine de imunitatea organismului matern și distruse. Mecanismele implicate în realizarea acestei toleranțe presupun lipsa de expresie a antigenelor de histocompatibilitate majoră pe suprafața sincițio-trofoblastului, prezența unei pelicule de sialoglicoproteine ce ar masca antigenele trofoblastice, prezența unor factori blocanți în serul femeii gravide împiedicînd intervenția limfocitelor materne.

De fapt, antigenele de histocompatibilitate majoră nu sînt prezente pe suprafața trofoblastului decît înainte de implantarea produsului de concepție, sincițio-trofoblastul fiind lipsit de antigene HCM, ABO, Rh. Este sugestivă observația lui Fox și Faulk (1983), care utilizînd ser anti-Ag HLA și tehnica imunofluorescenței, au evidențiat antigenele respective numai în axul conjunctiv al vilozităților coriale, nu și pe învelișul epitelial trofoblastic.

Respingerea fragmentelor de trofoblast transplantate subcutanat la femeia gravidă demonstrează faptul că evoluția normală a unei sarcini depinde de o interacțiune imunologică deosebit de complexă între mamă și făt. Acest „interplay” împiedică antigenele fetale să stimuleze o reacție imună eficientă a organismului matern, conferind protecție sub forma toleranței fătului din uter. În acest sens se poate vorbi de o reacție imună de tip special a femeii gravide față de făt, ale cărei mecanisme nu sînt pe deplin cunoscute.

În timpul unei sarcini normale, mama elaborează anticorpi anti-fetali, care pot fi puși în evidență în singele circulant sau fixați în placentă, în special pe membrana bazală a trofoblastului. Foarte probabil că acești anticorpi suprimă intervenția imunității celulare, acționînd supresor asupra limfocitelor materne. Reacția imună a mamei contra fătului este deci moderată sau chiar suprimată de factorii blocanți din serul matern, cît și de factori blocanți de pe suprafața trofoblastului:

antigenele trofoblastice formează cu anticorpii materni complexe care împiedică recunoașterea lor de către limfocitele materne.

Acest aspect sugerează o analogie între ineficacitatea reacției imune antifetale a organismului matern și ineficacitatea reacției imune antimorale a bolnavelor cu cancer. *Faulk și For* (1963) presupun că de fapt în decursul evoluției selecția naturală a amplificat o mutație două eludări ale supravegherii imunologice: toleranța fătului de către organismul matern și toleranța tumorii maligne de către organismul care a generat-o.

Cu tot rolul de trapă imunologică al placentei, care captează anticorpii materni îndreptați împotriva antigenelor de histocompatibilitate ale fătului, există dovezi că acești anticorpi pătrund într-o anumită măsură în circulația fetală. Acest fapt cit și prezența în placentele umane normale a unor modificări de tip imun (*Țurcaș, și Simu, 1973; Faulk și Johnson, 1977*) sugerează ca un anumit grad de reacție imună a mamei contra fătului ar fi o necesitate fiziologică, o condiție a evoluției normale a sarcinii. În 1972, *Prehn* a invocat posibilitatea unei astfel de reacții cu rol de stimulare a creșterii și diferențierii fătului. Studiul imunochimic al eluatelor de placentă și tesut fetal a pus în evidență prezența diferitelor clase de IgG materno, fracțiuni ale complementului, cit și complexe imune fixate pe aceste structuri.

Există interesante observații în sensul că toxemia gravidică ar fi urmarea exagerării acestei reacții imune. *Robbins și colab. (1984)* sugerează că leziunile imunologice ale vaselor utero-placentare produc ischemia placentei cu scăderea secreției de prostaglandină E cu rol în moderarea sensibilității vasculare la acțiunea angiotensinei. Urmarea este apariția hipertensiunii care favorizează progresul leziunilor vasculare. Aceste leziuni se caracterizează prin necroză fibrinoidă cu acumulare de macrofage și plasmocite, constituind așa-numita aterosă acută, infiltrată și în organele transplantate supuse unui proces de respingere. Studii imunohistologice au pus în evidență la nivelul acestor leziuni depozite de IgM și C3.

O proliferare mai accentuată a citotrofoblastului, zone mai extinse de necroză fibrinoidă, o scădere importantă a Ig sangvine ca și cum ar fi consumate într-o reacție imună întăresc opinia asupra intervenției reacției imune în patogeniza toxemiei gravidice. Reacția imună exagerată la aceste femei ar putea declanșa procesul de coagulare intravasculară responsabil de apariția accidentului acut al eclampsiei.

Nu se cunoaște în ce măsură intervin factorii imunologici în avortul spontan, determinat, se pare, în majoritatea cazurilor de aberații cromozomiale. S-a constatat însă că femeile cu boli imune, în special cu lupus eritematos, sau purtătoare de Ac As avortează mai frecvent decât femeile sănătoase (*Bresnihan și colab., 1977*). Și în evidența serviciului nostru se găsește cazul unei femei cu lupus eritematos asociat cu sindrom Raynaud care a prezentat 4 avorturi (luna a II-a, a III-a, a IV-a, a VI-a).

S-a stabilit de asemenea o corelație între avortul spontan și absența anticorpilor blocați serici. S-au obținut unele rezultate în aceste cazuri prin transfuzii multiple ABO compatibile dar îmbogățite cu leucocite CHM. Organismul reacționează prin anticorpi față de un antigen comun limfocitelor și trofoblastului, a cărei diferențiere este astfel stimulată.

Foarte interesante sînt și observațiile lui Komlos și colab. (1977), care au întînit o frecvență mai mare a coincidenței antigenelor HLA-A și B la cuplurile care prezentau avorturi timpurii repetate, decît la cuplurile cu fecunditate normală, sugerînd că homozigizitatea oului este cauza avortului. Ulterior, Faulk și colab. (1978) au demonstrat că fenomenul se produce în legătură cu antigene trofoblastice prescrise de complexul HLA, incluzînd și genele C și DR. Se pare că în cazul cuplurilor identice sau similare HLA, ouăle implantate nu sînt stimulate de reacție imună din cazul sarcinilor normale. În acest fel s-ar elimina homozigotii susceptibili de anumite deficiențe și s-ar asigura o heterozigitate optimă.

Un ultim, dar nu mai puțin interesant aspect de imunologie a sarcinii se leagă de comportarea unor cazuri de coriocarcinom. Încă acum 30 ani, Rubin Popa semnala cazuri de coriocarcinom cu metastaze pulmonare, în care îndepărtarea chirurgicală a uterului era urmată de dispariția metastazelor. Fenomenul a devenit explicabil după ce Burnet (1964) a pus bazele imunologiei tumorale și de transplant. Everson (1964) a arătat că această tumoare face parte dintre cele 4 forme de cancer prezintînd o anumită tendință de vindecare spontană. În acest caz o reacție imună mai energică decît de obicei este justificată de deosebiri antigenice dintre bolnavă și țesutul tumoral.

Într-adevăr, Elston (1976) a descris prezența de infiltrate limfocitare și plasmocitare în uterul a 57 bolnave cu coriocarcinom, discrete în 33 cazuri, abundente în 24. A existat o strînsă corelație între abundența acestor infiltrate și succesul terapiei, în sensul că numai 12% din bolnavele cu infiltrate abundente au decedat, în contrast cu 70% din celelalte. Nu se cunoaște dacă această reacție este dirijată predilect împotriva antigenelor de histocompatibilitate sau a antigenelor tumorale; comportarea particulară a tumorii sugerează prima eventualitate.

Toate aceste observații demonstrează implicarea reală a factorilor imunologici în fertilitate și sarcină, impun luarea lor în considerare și investigarea lor în toate situațiile în care nu există alte cauze evidente ale infertilității și disgravidiei.

### Bibliografie

1. Bresnahan B. și colab.: Lancet (1977), 11, 1205; 2. Burnet F.M.: Brit. Med. Bul. (1964), 20, 154; 3. Chen C.: Clin. Obstet. Gynaecol. (1979), 6, 403; 4. David și Gromigon citați de Mettler R., Paul S.: Gynecol. Obstet. Invest. (1984), 18, 281; 5. Elston C.W.: J. Clin. Path. (1976), 29, 111; 6. Everson T.C.: Ann. N.Y. Acad. Sci. (1964), 114, 721; 7. Faulk W.F., Johnson P.M.: Clin. Exp. Immunol. (1977), 27, 365; 8. Faulk W.P. și colab.: Proc. Natl. Acad. Sci. (1978), 77, 1947; 9. Fox H., Faulk W.P. în Immunology in Medicine (Holborow E.J., Reeves W.G. ed.), Grune & Stratton, London, 1983, 343; 10. Harrison R.F.: Int. J. Fertil. (1978), 23, 288; 11. Jones W.R.: Fert. Steril. (1982), 35, 577; 12. Komlos I. și colab.: Clin. Immunol. Immunopathol. (1977), 7, 330; 13. Olariu R., Olariu S.P.: Zilele Academice Clujene, 1986; 14. Robbins S.L. și colab.: Pathologic Basis of Disease, W.B. Saunders, Philadelphia, 1984, 1155; 15. Shulman cita: de Mettler R., Paul S.: Gynecol. Obstet. Invest. (1984), 18, 281; 16. Turcaș A., Simu G.: J. Gyn. Obst. Biol. Rep. (1973), 2, 23.