

# FACTOR INMUNOLÓGICO

	Pág.
ASPECTOS GENERALES .....	339
Características del sistema inmunológico .....	339
El sistema inmunológico en el tracto genital femenino .....	340
Papel del sistema inmunológico en reproducción humana .....	341
FACTORES QUE EVITAN EL RECHAZO DEL EMBARAZO .....	342
Presencia de una barrera mecánica .....	343
Ausencia de expresión de los antígenos leucocitarios .....	343
Expresión de HLA-G y HLA-E .....	343
Retención de aloanticuerpos en la placenta .....	343
Altos niveles de proteínas reguladoras del complemento .....	343
Expresión de receptores inhibitorios en las células NK.....	343
Disminución de la activación de las células NK.....	343
Expresión del ligando Fas .....	343
Expresión de TRAIL en el sincitiotrofoblasto.....	344
Producción de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa d .....	344
Expresión selectiva de citocinas del patrón Th2 .....	344
Producción del factor inhibitorio de proliferación de células leucémicas .....	344
Producción de anexina II .....	344
Presencia del antígeno oncofetal .....	344
Expresión de retrovirus endógenos .....	344
Producción de sustancias inmunosupresoras .....	344
Inmunosupresión inducida por la progesterona .....	345
ACTORES INMUNOLÓGICOS EN LOS TRASTORNOS DE LA REPRODUCCIÓN .....	345
Mecanismos alogénicos.....	345
Presencia de anticuerpos antiesperma.....	345
Aparición de anticuerpos antifosfolípidicos y otros autoanticuerpos .....	345
Patrones alterados de citocinas .....	345
Patrones alterados en las células NK .....	346
Activación de los linfocitos.....	346

	Pág.
MARCADORES INMUNOLÓGICOS EN TRASTORNOS DE LA REPRODUCCIÓN .....	346
Autoanticuerpos .....	346
Células NK .....	349
ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y REPRODUCCIÓN .....	349
Síndrome antifosfolípídico .....	349
Lupus eritematoso sistémico .....	350
Tiroiditis autoinmune y enfermedad de Graves .....	350
Endometriosis .....	350
INMUNOTERAPIA EN TRASTORNOS DE LA REPRODUCCIÓN .....	351
Inmunoglobulinas endovenosas .....	351
Inmunización con células alogénicas .....	351
Esteroides .....	352
Terapia anticoagulante y antiagregante .....	352
RESUMEN .....	352
REFERENCIAS .....	353



## ASPECTOS GENERALES

### Características del sistema inmunológico

El sistema inmunológico está constituido por los siguientes elementos (fig. 13-1):

- Órganos linfoides primarios: timo y médula ósea.
- Órganos linfoides secundarios: bazo, ganglios linfáticos y el anillo de Waldeyer.
- Tejidos linfoides asociados a las mucosas de los tractos respiratorio, gastrointestinal y genito-urinario.
- Células: leucocitos polimorfonucleares, linfocitos T, linfocitos B, células citotóxicas naturales o NK, monocitos/macrófagos y células dendríticas.

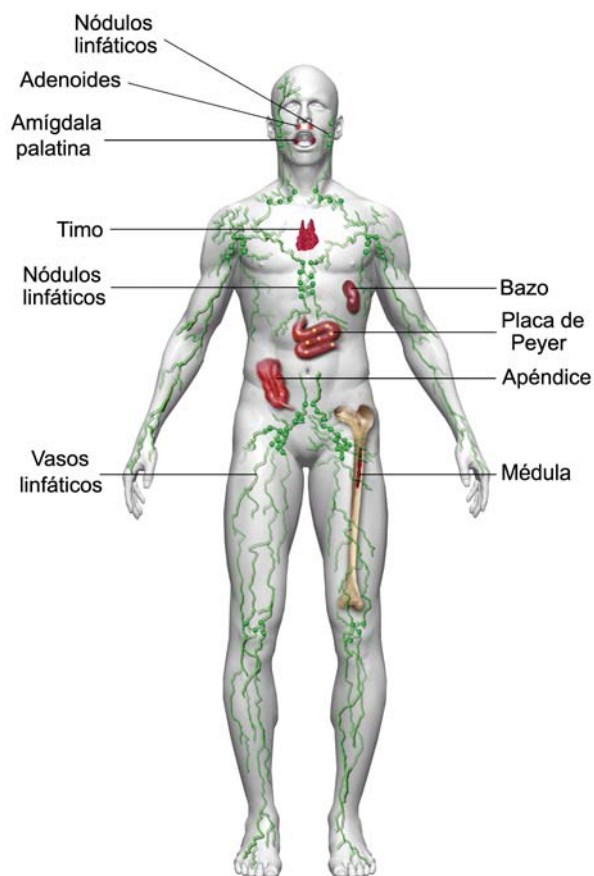


Figura 13-1.  
Composición del sistema inmunológico.

Tradicionalmente la inmunidad se ha dividido en dos tipos:

- Inmunidad natural o innata: se basa en la actividad de polimorfonucleares, monocitos/macrófagos, células NK, «natural killer», y una variedad de proteínas con funciones inmunomoduladoras y microbidas, que son llamadas interferones. Esta inmunidad es poco específica y menos eficiente, con respuestas similares ante varios agentes infecciosos y no requiere de exposiciones previas a los agentes patógenos o sustancias extrañas para su funcionamiento. El sistema innato también contribuye a la activación de la inmunidad adquirida.
- Inmunidad adaptativa o adquirida: es un sistema más específico, más rápido, eficiente, deja memoria inmunológica y permite no sólo eliminar los agentes patógenos, sino que previene nuevos cuadros infecciosos producidos por agentes a los cuales se ha expuesto el organismo con anterioridad. Las células del sistema adquirido se han clasificado, de acuerdo a sus funciones y marcadores de superficie, en linfocitos T ayudadores y linfocitos T citotóxicos.

Los linfocitos ayudadores llevan en su superficie la molécula CD4 y contribuyen a la producción de anticuerpos y a la activación de macrófagos. En cambio, los linfocitos T citotóxicos poseen en su superficie la molécula CD8 y tienen funciones citotóxicas o de eliminación de células infectadas por virus, con transformación maligna o marcadas con anticuerpos (Abbas et al., 2000).

La interacción de las células del sistema inmunológico, entre sí y con otras células del organismo, depende de la producción de péptidos y proteínas denominadas citocinas, como las interleucinas, los interferones, los factores estimulantes de colonias, los factores inhibidores del crecimiento y las quimiocinas.

Estas sustancias actúan de tres maneras diferentes:

- Autocrina, cuya acción es sobre la misma célula que la produce.
- Paracrina, cuyo efecto es sobre células cercanas.
- Endocrina, que tiene efecto a distancia.

Estas sustancias tienen funciones de activación o inhibición celular, proliferación, diferenciación, aumento de supervivencia e inducción de apoptosis, que es la

muerte celular programada. Las principales fuentes de citocinas son los linfocitos (T, B y NK), monocitos/macrófagos y células dendríticas.

Una vez que los linfocitos T ayudadores (Th) tienen contacto con sus antígenos específicos, se pueden diferenciar en dos tipos de acuerdo a la clase de citocinas que sean capaces de secretar:

- Linfocitos Th1: producen predominantemente interleucina (IL) 2 e interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), las cuales son citocinas proinflamatorias.
- Linfocitos Th2: sintetizan, fundamentalmente, IL-4, IL-5 e IL-10, que son citocinas involucradas en la producción de anticuerpos y, en algunas circunstancias, tienen funciones inmunosupresoras (Abbas et al., 2000) (fig. 13-2).

### El sistema inmunológico en el tracto genital femenino

El sistema inmunológico de la mujer cumple un papel fundamental en el proceso reproductivo porque tiene la función de defender al organismo contra posibles gérmenes que pueden penetrar a través de la vagina, pero al mismo tiempo debe, en cierta forma, tolerar que los espermatozoides que estimulan una respuesta antigénica logren su cometido de fertilizar al óvulo. El feto también es capaz de estimular el sistema inmunológico; sin embargo, logra evadir ese rechazo como se analiza más adelante.

El tracto genital femenino está provisto de células del sistema inmunológico, cuya composición varía según la localización. Cada grupo celular posee características y funciones específicas que se resumen en la tabla 13-1 (Vince et al., 2001; Anderson, 1996; Hladik et al., 1999).

Tabla 13-1.  
Características inmunológicas del tracto genital femenino.

Células inmunológicas	Localización	Funciones
Plasmocitos (linfocitos B productor de inmunoglobulinas)	Vagina, endocérvix, exocérvix. Rara vez en endometrio	Producción local de inmunoglobulinas (especialmente IgA)
Linfocitos T CD4+ (linfocitos ayudadores)	Escasos en exocérvix y estroma vaginal	Cooperación con linfocitos B y macrófagos
Linfocitos T CD8+ (linfocitos citotóxicos)	Abundantes dentro del epitelio vaginal y exocervical	Defensa contra infecciones, especialmente virales
Células citotóxicas naturales (NK, linfocitos grandes y granulares)	Incrementan en el endometrio durante fase lútea y embarazo	Protección del embarazo Defensa contra infecciones, especialmente virales
Macrófagos y células de Langerhans (dendríticas)	Vagina, endocérvix, exocérvix, endometrio, lecho placentario	Presentación antigénica Activación de respuesta inmunológica Defensa contra infecciones
Granulocitos	Fundamentalmente en útero y trompas de Falopio	Defensa contra infecciones

(Vince et al., 2001; Anderson, 1996; Hladik et al., 1999).

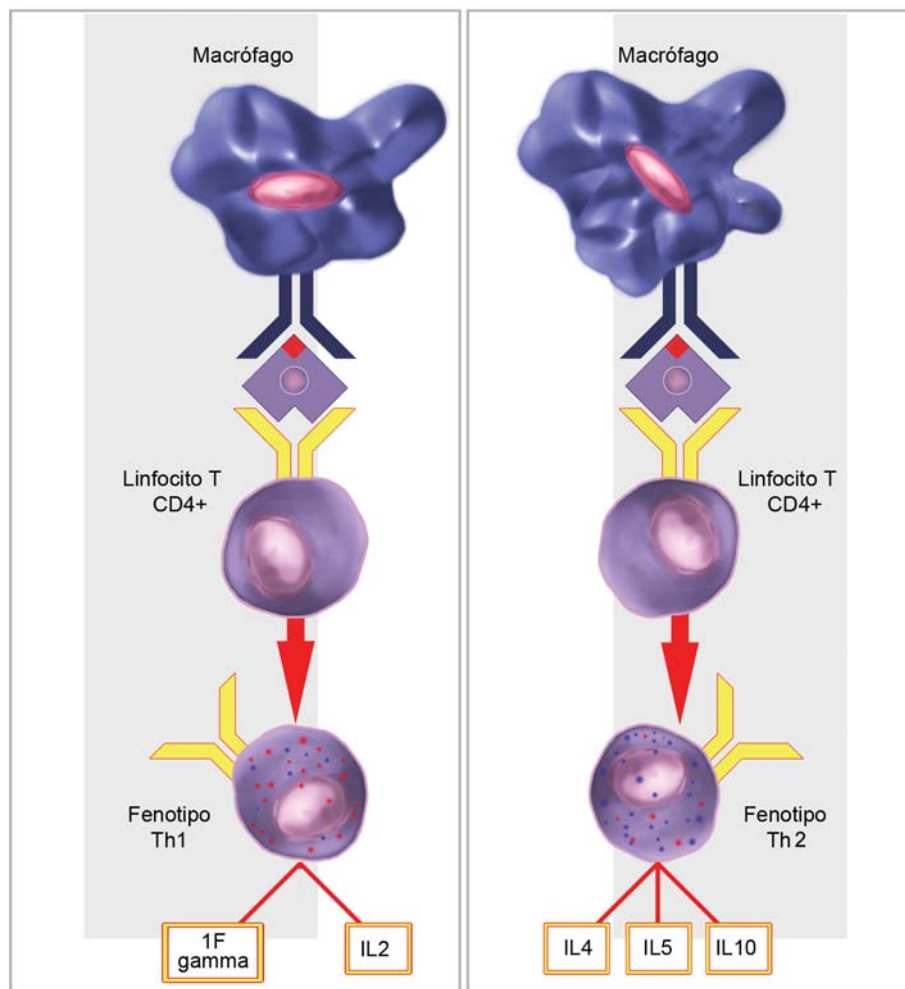


Figura 13-2.  
Producción de linfocitos Th1 y Th2.

### Papel del sistema inmunológico en reproducción humana

El funcionamiento adecuado del sistema inmunológico se basa en su capacidad de diferenciar lo propio de lo extraño (agentes infecciosos, tumores, proteínas y otras sustancias exógenas). Así, este sistema es capaz de eliminar lo extraño y ser tolerante ante lo propio.

Por esta razón, el embarazo, que es un aloinjerto con antígenos diferentes provenientes del padre, siempre ha representado una gran paradoja dentro de la inmunología. De hecho, durante la implantación, se establece un contacto directo y estrecho entre el endometrio y el blastocisto, especialmente con el trofoblasto.

El endometrio, el miometrio y las arterias espirales son invadidos por el citotrofoblasto extravellosidad,

lo que determina una interacción directa de las células fetales con los leucocitos maternos de la decidua y sangre, sin que por ello exista un rechazo del embarazo (Vince et al., 2001). Por otra parte, aunque la presencia de espermatozoides induce un infiltrado inflamatorio en el tracto genital femenino, con predominio de neutrófilos; también es capaz de generar un estado de baja respuesta a estos antígenos con aumento en la posibilidad de infecciones, probablemente debido a las altas concentraciones de prostaglandinas del semen (Kelly and Critchley, 1997).

Se ha señalado que durante el embarazo existe una disminución de la inmunidad celular y un incremento de la inmunidad humoral, con producción de altos niveles de citocinas antiinflamatorias (Chaouat et al., 2004). Todo lo anterior ha impulsado el estudio de la

inmunología de la reproducción, con énfasis en las características celulares y humorales, tanto del trofoblasto fetal como de la decidua, así como las causas inmunológicas asociadas a las fallas en la reproducción, que se manifiestan como infertilidad, pérdida fetal recurrente (PFR) y fallas en la implantación, así como también sus posibles inmunoterapias.

En este capítulo se analizarán en forma general algunos aspectos de la inmunología de la reproducción, aspectos clínicos de la inmunopatología en las fallas de la reproducción y el abordaje diagnóstico y terapéutico de índole inmunológico.

### FACTORES QUE EVITAN EL RECHAZO DEL EMBARAZO

Entre los individuos no relacionados genéticamente, las características antigénicas, que se dan por las variantes estructurales de algunas proteínas, por lo general son diferentes. El feto tiene la mitad de la carga cromosómica paterna y la otra materna, por lo cual se considera un verdadero aloinjerto, que es el injerto de un tejido con variantes antigénicas diferentes, y sólo se observa dentro de la misma especie.

Desde comienzos de 1950, se reconoció la existencia de un comportamiento inmunológico único en la interfase

materno-fetal y se define la «analogía del aloinjerto fetal» como la situación en la cual el feto, siendo un elemento semialogénico, es capaz de evadir el rechazo (Mor and Abrahams, 2002). Por tanto, para que un embarazo pueda continuar su curso normal, es necesario que se pongan en funcionamiento mecanismos múltiples y complejos, que permitan al sistema inmunológico materno tolerar el producto de la concepción.

Los mecanismos que regulan el balance materno-fetal se pueden agrupar en tres categorías (Liu and Young, 2001; Paulesu et al., 2005):

- Aislamiento del feto del sistema inmunológico materno y/o ignorancia del aloinjerto fetal por parte de las células inmunológicas maternas.
- Producción activa de factores supresores celulares o secretados por parte de la madre, que permitan tolerar el aloinjerto fetal.
- Interferencia de los posibles mecanismos lesivos del sistema inmunológico materno por parte de factores producidos por el feto.

En general, dentro de los mecanismos propuestos para la protección del embarazo se destacan los siguientes (tabla 13-2):

Tabla 13-2.  
Mecanismos que protegen el embarazo del rechazo inmunológico.

Mecanismos de aislamiento fetal	Barrera mecánica en la interfase trofoblasto y decidua Ausencia de expresión de los antígenos leucocitarios humanos HLA-A y HLA-B en el trofoblasto Retención de aloanticuerpos en la placenta
Mecanismos maternos	Expresión de receptores inhibitorios en las células NK de la decidua Disminución de la activación de las células NK del endometrio y la decidua Expresión selectiva de citocinas del patrón Th2 en los tejidos uteroplacentarios Producción de sustancias inmunosupresoras por la interfase uteroplacentaria Propiedades inmunosupresoras de la progesterona
Mecanismos fetales	Altos niveles de proteínas reguladoras del complemento en el trofoblasto Expresión del ligando Fas (Fas-L) en el trofoblasto Expresión de TRAIL en el sincitiotrofoblasto Producción del factor inhibitorio de la proliferación de células leucémicas en la decidua Producción de anexina II en la placenta Presencia del antígeno oncofetal en los tejidos del embrión y del feto Expresión en el sincitiotrofoblasto de retrovirus endógenos

(Liu and Young, 2001; Paulesu et al., 2005).



## Presencia de una barrera mecánica

El útero gestante se considera un sitio de privilegio inmunológico, donde existe una barrera mecánica constituida por la interfase trofoblasto-decidual, la cual evita una respuesta inmunológica que puede ser deletérea. Otros sitios de privilegio inmunológico con barrera mecánica son el cerebro, la córnea, los testículos y los riñones.

Cabe destacar que la barrera trofoblasto-decidual no es totalmente inerte ni impermeable. De hecho, existe tráfico de células a través de ella en ambos sentidos, de la madre hacia el feto y del feto hacia la madre, y de inmunoglobulinas de la madre hacia el feto, a través de receptores Fc de IgG en la placenta (Mor and Abrahams, 2002).

## Ausencia de expresión de los antígenos leucocitarios

Las moléculas HLA-A y HLA-B son clásicas en el complejo principal o mayor de histocompatibilidad clase I (MHC clase Ia). Son fundamentales para el reconocimiento de antígenos por parte de los linfocitos y desempeñan un papel importante en las interacciones celulares, el control de infecciones y el rechazo de tejidos transplantados.

La ausencia de estas moléculas, en el sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto extraveloso, determina que los linfocitos maternos no puedan interactuar adecuadamente con los tejidos fetales y se evite su rechazo (Kovats et al., 1990; Vince et al., 2001).

## Expresión de HLA-G y HLA-E

Éstas son moléculas no clásicas del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA Ib), que son expresadas por el sincitiotrofoblasto y citotrofoblasto extraveloso (Kovats et al., 1990; King et al., 2000). Si bien estas moléculas pudieran tener un papel en la defensa local de infecciones, también son capaces de inhibir la actividad citolítica de las células citotóxicas naturales, al actuar como ligandos de los receptores inhibitorios (KIR) de la citotoxicidad, expresados en estas células (Carosella et al., 2003; Moreau et al., 1998).

Desde hace poco se sabe que la IL-10, una citocina antiinflamatoria producida por la placenta, regula positivamente la expresión de HLA-G y reduce las moléculas HLA clase Ia (Moreau et al., 1999). El citotrofoblasto también puede expresar HLA C, una molécula clásica del complejo principal de histocompatibilidad, que también puede inhibir a las células NK (Vince et al., 2001).

## Retención de aloanticuerpos en la placenta

La retención de los anticuerpos tipo inmunoglobulina G (IgG) maternos contra antígenos HLA fetales (aloanticuerpos) en los tejidos placentarios, impide que los mismos lleguen a la circulación fetal y puedan ser deletéreos (Vince et al., 2001).

## Altos niveles de proteínas reguladoras del complemento

En la superficie de las células del trofoblasto están presentes altos niveles de ciertas proteínas reguladoras del complemento, como la proteína cofactor de membrana (CD46), el factor acelerador del decaimiento (CD55) y el factor inhibitorio del complejo de ataque de membrana (CD59). Estas proteínas inhiben la activación del complemento y, por tanto, los efectos deletéreos del mismo sobre los tejidos fetales y placentarios. Del mismo modo, los espermatozoides, al expresar CD46, CD55 y CD59, se protegen del daño mediado por el complemento durante su paso por el tracto genital femenino (Vince et al., 2001).

## Expresión de receptores inhibitorios en las células NK

Las moléculas CD94 y p58, las cuales actúan como receptores inhibitorios de la citotoxicidad, se expresan en los linfocitos grandes y granulares (células NK) de la decidua y, por tanto, previenen el daño citolítico que estas células maternas podrían ocasionar sobre los tejidos fetales (Vince et al., 2001).

## Disminución de la activación de las células NK

Existe una disminución de la activación de las células NK del endometrio y la decidua inducida por la IL-2. Esto es debido a que este grupo celular expresa un receptor incompleto para la IL-2, el cual sólo posee cadena beta ( $\beta$ ) y explica, en parte, por qué esta subpoblación de NK del útero muestra una función citotóxica reducida, en comparación con las células NK de sangre periférica (Ljunggren and Karre, 1990).

## Expresión del ligando Fas

El citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto de la placenta y el citotrofoblasto extraveloso expresan el ligando Fas (Fas-L), mientras que los leucocitos de la decidua expresan el receptor Fas. La interacción entre Fas y Fas-L determina la apoptosis de los leucocitos (linfocitos y NK) activados de la decidua, en el lugar donde ocurre la invasión del trofoblasto, lo que constituye un mecanismo de tolerancia inmunológica materna ante el feto (Kauma et al., 1999; Jiang and Vacchio, 1998).

## Expresión de TRAIL en el sincitiotrofoblasto

La expresión del ligando inductor de apoptosis, relacionado con el factor de necrosis tumoral (TNF) o TRAIL, en el sincitiotrofoblasto permite, al igual que Fas-L, hacer de la placenta un sitio protegido del rechazo inmunológico (Phillips et al., 1999).

## Producción de la enzima indolamina 2,3-dioxigenasa d

Esta enzima ejerce efectos inmunosupresores al catabolizar, hacia un intermediario inerte, el triptófano, un importante aminoácido para la proliferación de los linfocitos T. De hecho, la inhibición de esta enzima en ratones es responsable del rechazo alógeno de los embriones pocos días después de la implantación.

Aun cuando la función de esta enzima no está claramente establecida en los embarazos humanos, se sabe que los niveles séricos de triptófano se reducen a lo largo de la gestación (Munn et al., 1998).

## Expresión selectiva de citocinas del patrón Th2

Los tejidos uteroplacentarios expresan fundamentalmente IL-4, IL-6 e IL-10, las cuales son consideradas citocinas del patrón Th2. Este tipo de citocinas favorece el crecimiento y desarrollo placentario, con efectos inmunosupresores locales.

Por el contrario, la producción de citocinas del patrón Th1, como IL-2 e IFN- $\gamma$ , está reducida durante la gestación, lo cual pudiera explicar, en parte, por qué durante el embarazo el curso clínico de infecciones por organismos intracelulares, como citomegalovirus o malaria, suelen ser más severas.

Otras citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) y el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), producidas por las células deciduales, también podrían contribuir al crecimiento e invasión del trofoblasto (Vince et al., 2001; Wegmann et al., 1993).

En la actualidad, el paradigma de la relación Th1/Th2 durante el embarazo humano está siendo objeto de muchas controversias porque se ha demostrado que algunas citocinas del patrón Th1, que es considerado deletéreo para el embarazo, son muy importantes para el proceso de la implantación del blastocisto (Chaouat et al., 2004).

## Producción del factor inhibitorio de proliferación de células leucémicas

El factor inhibitorio de proliferación de células leucémicas (LIF) y su receptor (LIF-R) intervienen de manera importante en la implantación del blastocisto.

El LIF parece mediar la interacción entre los leucocitos de la decidua y el trofoblasto en fase de invasión. Además, la producción de este factor se ha asociado a los linfocitos Th2, con regulación positiva por parte de IL-4 y progesterona, y negativa por IFN- $\gamma$  e IL-12 (Sharkey and Smith, 2003; Sharkey et al., 1999; Coggin et al., 2001).

## Producción de anexina II

En la interfase materno-fetal existe liberación de anexina, una sustancia con propiedades inmunosupresoras que parece ser importante en la supervivencia del aloinjerto fetal (Coggin et al., 2001).

## Presencia del antígeno oncofetal

Los tejidos del embrión y del feto expresan un antígeno específico denominado antígeno oncofetal, que se puede reexpresar en células tumorales y, recientemente, se ha sabido que este antígeno es la proteína inmadura del receptor de laminina. La forma soluble de esta proteína está presente en el líquido amniótico de roedores y humanos; y a concentraciones elevadas, es capaz de estimular a linfocitos supresores productores de IL-10 y, por tanto, parece tener un papel importante en la protección del feto (Coggin et al., 2001).

## Expresión de retrovirus endógenos

El gen de envoltura de la familia de los retrovirus endógenos humanos (HERV-W) codifica la proteína sincitina. Esta proteína se expresa en forma abundante en el sincitiotrofoblasto y parece tener una función significativa en la morfogénesis de la placenta. Se ha planteado que la expresión de este tipo de retrovirus endógenos influye en la evolución de la placenta en los mamíferos y ayuda a proteger al feto del rechazo, al promover una inmunosupresión local del sistema inmunológico materno (Mi et al., 2000).

## Producción de sustancias inmunosupresoras

Varios factores producidos y aislados de la interfase uteroplacentaria muestran actividad inmunosupresora, como el lactógeno placentario humano, la proteína plasmática A, asociada al embarazo, y la proteína 14 de la placenta humana (Mor and Abrahams, 2002).





## Inmunosupresión inducida por la progesterona

Esta hormona sexual esteroidea, producida en concentraciones elevadas durante la gestación, es capaz de suprimir *in vitro* la activación inducida por mitógenos de los linfocitos y la generación de linfocitos T citotóxicos (Szekeres-Bartho et al., 1990; Szekeres-Bartho et al., 1989). También inhibe la citotoxicidad de las células NK y la síntesis de prostaglandina F 2 $\alpha$  (Harrison et al., 1976). Por otra parte, se ha demostrado que la progesterona es capaz de activar los linfocitos T reguladores con fenotipo supresor (Szekeres-Bartho et al., 1989).

## FACTORES INMUNOLÓGICOS EN LOS TRASTORNOS DE LA REPRODUCCIÓN

Varios factores y mecanismos inmunológicos se han propuesto como causas o eventos asociados a la infertilidad, PFR y fallas de implantación durante la transferencia de embriones. Sin embargo, la verdadera frecuencia de los factores inmunológicos asociados a las fallas en la reproducción es controversial (Stephenson and Ensom, 2002).

A continuación se expondrán los que más se han involucrado con dichas fallas.

### Mecanismos alógenicos

Se ha planteado que mecanismos aloinmunes podrían interferir con las respuestas maternas inmunoprotectoras normales a los antígenos alógenicos del embarazo y, por tanto, constituir una causa de PFR (Stephenson and Ensom, 2002). Por otra parte, se ha sugerido que las diferencias en las variantes de HLA entre la madre y el feto (incompatibilidad) representan una ventaja para el embarazo en los mamíferos. De hecho, las parejas que poseen mayor compatibilidad HLA son las que tienen peor pronóstico de reproducción. Esto explica en parte, por qué en las poblaciones donde existe alta endogamia se ven los más altos índices de abortos.

Si bien es cierto que compartir dos o más antígenos HLA (A, B, DR, DQ) es más frecuente entre las parejas con PFR, existen parejas sin historia de abortos que pueden compartirlos. Además, múltiples estudios de compatibilidad en el HLA, en las parejas con PFR, han sido contradictorios y no han permitido aclarar, realmente, la asociación entre el grado de compatibilidad de HLA en las parejas y las pérdidas fetales. De hecho, en algunos trabajos, no se ha observado relación entre la presencia o la ausencia en la mujer de anticuerpos anti-HLA de la pareja y el pronóstico del embarazo (Mueller-Eckhardt et al., 1994; Vince et al., 2001).

Se ha descrito la asociación entre ciertos tipos de HLA y la PFR. Esta asociación se podría explicar por la relación entre algunos receptores inhibitorios de citotoxicidad (KIR) en las células NK y el fenotipo HLA. Posiblemente, las madres portadores de ciertos fenotipos de HLA expresen menos KIR, los que podría determinar un daño citotóxico de los tejidos fetales mediado por las células NK maternas (Vince et al., 2001). Los mecanismos alógenicos también podrían explicar la asociación entre la PFR y la infección por herpes simple. Este virus tiene la capacidad de bloquear el transporte intracelular de las moléculas HLA-G en los tejidos fetales y, así, los hace más susceptibles al daño citolítico de las células maternas (Vince et al., 2001).

### Presencia de anticuerpos antiesperma

Los anticuerpos antiespermatozoides, especialmente los de tipo IgA, tanto en el hombre como en la mujer, se han asociado con la infertilidad. Estos anticuerpos tienen efectos deletéreos sobre la motilidad y otras funciones de los espermatozoides y parecen tener relación con la infertilidad de origen masculino (Bronson et al., 1999). Se ha demostrado que las mujeres con PFR muestran un incremento en el suero de anticuerpos contra los espermatozoides de su pareja, pero no parecen tener un papel patogénico en la PFR (Al-Hussein et al., 2002).

### Aparición de anticuerpos antifosfolipídicos y otros autoanticuerpos

Varias enfermedades autoinmunes se han asociado con mayor riesgo de aborto, complicaciones del embarazo e infertilidad. La presencia de diferentes tipos de autoanticuerpos puede explicar, por mecanismos directos o indirectos, algunas alteraciones de la reproducción; de éstos, los que tienen el papel patogénico más claro son los anticuerpos antifosfolipídicos. Sin embargo, otros podrían ser marcadores de alteraciones inmunológicas vinculadas a las fallas en la reproducción. Más adelante, en este mismo capítulo, se analizarán con detalle cada uno de estos autoanticuerpos y su relación con la PFR, infertilidad y fallas en la implantación luego de la transferencia de embriones.

### Patrones alterados de citocinas

Estudios recientes sugieren que existe una respuesta celular Th1 alterada en pacientes con fallas de la reproducción. Se ha demostrado que las células mononucleares de sangre periférica (linfocitos y monocitos), de pacientes con PFR, son capaces de responder a extractos de trofoblasto en cultivos *in vitro*, produciendo factores solubles que afectan la viabilidad del embrión y del trofoblasto, al igual que citocinas del patrón

Th1 (TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ ). Adicionalmente, se ha observado que las pacientes con PFR muestran niveles séricos más elevados de TNF- $\alpha$ , que es una citocina Th1.

Por otra parte, las células mononucleares de mujeres con PFR, cultivadas con extractos de trofoblasto, muestran una producción reducida de citocinas del patrón Th2 (IL-4 e IL-10). Dichas citocinas favorecen la evolución del embarazo y son las que producen, fundamentalmente, las células mononucleares de sangre periférica de mujeres con embarazos exitosos en esas mismas condiciones de cultivo. Además, los linfocitos T de la decidua de mujeres con PFR también muestran una reducción en la producción de citocinas Th2 (Hill et al., 1995; Raghupathy, 1997; Raghupathy et al., 2000; Makhseed et al., 2001; Piccinni et al., 1998).

Recientemente, también se ha demostrado que las mujeres embarazadas con PFR tienen una reducción en los niveles circulantes del factor estimulante de granulocitos/macrófagos (GM-CSF), a diferencia de las embarazadas normales que muestran un incremento de esta citocina hematopoyética (Perricone et al., 2003). En pacientes con PFR o con infertilidad también se ha demostrado una disminución en la producción del factor inhibitorio de proliferación de células leucémicas (LIF) en las células de la decidua y del endometrio (Piccinni et al., 1998; Coggin et al., 2001; Delage et al., 1995).

La mayoría de las pacientes con infertilidad y fallas de implantación, luego de la transferencia de embriones, presentan patrones alterados de secreción de las citocinas IL-12 e IL-18 y/o aumentos de las células NK en el endometrio. La IL-12 es una citocina proinflamatoria que aumenta la actividad de las células NK y promueve el patrón Th1. Por su parte, la IL-8 constituye un factor inductor de interferón gamma, que es una citocina fundamental del patrón Th1.

En estas pacientes, se ha observado una alta producción de IL-18 en el estroma endometrial, secreción elevada de IL-12 en las glándulas endometriales, mayor que la de IL-18; ausencia tanto de IL-12 como de IL-18 en el endometrio o elevación en la cuenta de células NK endometriales. En contraste, las mujeres fértiles muestran predominio de la expresión de IL-18 en las glándulas endometriales, con ausencia o escasa cantidad de IL-12, mínima presencia de IL-18 en el estroma endometrial y una cuenta baja o media de células NK (CD56+) en el endometrio (Chaouat et al., 2003). La producción excesiva de TNF- $\alpha$  o de IFN- $\gamma$ , que son citocinas Th1, también se ha asociado a parto pretérmino (Casey et al., 1989; Casey et al., 1990).

## Patrones alterados en las células NK

Se ha demostrado que las pacientes con abortos y cariotipo normal tienen una reducción de las células NK (CD56+/CD16-/CD3-) en la decidua, en comparación con mujeres con embarazos normales o abortos con alteraciones cromosómicas (Yamamoto et al., 1999).

Las pacientes con infertilidad, o con fallas en la fertilización in vitro, presentan un incremento de los marcadores de activación de las células NK, CD69 y CD161, en comparación con mujeres fértiles. Por otra parte, la actividad citotóxica de las células NK (citotoxicidad natural) aumenta en el 50% de las mujeres con embarazos bioquímicos o sin embarazo, luego de la transferencia de embriones, mientras que las pacientes que logran el embarazo tienen citotoxicidad normal (Coulam and Roussev, 2003).

## Activación de los linfocitos

En mujeres con aborto sin causa conocida se ha demostrado, durante el primer trimestre del embarazo, una activación del sistema inmunológico. Esta activación está caracterizada por un incremento en la expresión de la molécula HLA DR en la superficie de los linfocitos T, un aumento de los linfocitos T citotóxicos efectores (CD8<sup>+</sup>S6F1<sup>+</sup>) y de los linfocitos B (CD19<sup>+</sup>), así como también una reducción en la proporción de linfocitos T supresores (CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>). Estos hallazgos contrastan con lo observado durante embarazos normales (Jablonowska et al., 2002).

## MARCADORES INMUNOLÓGICOS EN TRASTORNOS DE LA REPRODUCCIÓN

### Autoanticuerpos

Los autoanticuerpos que, generalmente, se han asociado a las fallas de reproducción y que, usualmente, se evalúan en el estudio de la pareja infértil y con PFR son: anticuerpos antifosfolipídicos, anticoagulante lúpico, anticuerpos antiesperma, anticuerpos antitiroideos, anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-músculo liso (Kallen and Arici, 2003). Como en otras condiciones, los autoanticuerpos en las fallas de la reproducción podrían tener un papel patogénico, estar relacionados con una enfermedad de base o ser simplemente marcadores del proceso etiológico, sin llegar a producir daño (Kutteh and Ghazeeri, 2002).

*Anticuerpos antifosfolipídicos.* Las anticardiolipinas (IgG, IgM), los anticuerpos anti  $\beta$ 2 glicoproteína I y el anticoagulante lúpico tienen valor diagnóstico en el síndrome antifosfolipídico (SAF) y están claramente asociados con la PFR (Kallen and Arici, 2003). Los anti-



cuerpos antifosfolipídicos se pueden unir y alterar las funciones de algunas proteínas anticoagulantes como beta 2 glicoproteína I, proteína C activada, proteína S y algunas proteínas de la cascada de coagulación como factor XII, activador del plasminógeno tisular y cininógenos de alto peso molecular. Estas interacciones pueden explicar la trombosis y las alteraciones de la coagulación en pacientes con este síndrome (Galli and Barbui, 2003).

Se ha demostrado que los anticuerpos antifosfolipídicos humanos pueden activar el complemento en la placenta y a través de este mecanismo, inducir lesiones placentarias, restricción de crecimiento intrauterino y muerte fetal (Shoenfeld, 2003; Girardi et al., 2003). Por otra parte, modelos animales han comprobado que sólo algunas fracciones de los anticuerpos antifosfolipídicos, provenientes de mujeres con SAF, y algunos anticuerpos monoclonales anticardiolipinas son capaces de producir muerte fetal cuando son inyectados en ratones en la primera mitad del embarazo (Fausett and Branco, 2002).

Se ha señalado que en pacientes con al menos dos abortos consecutivos luego de FIV, se deberían determinar los anticuerpos antifosfolipídicos, dado que en ese grupo la frecuencia de positividad es similar a la de la población con PFR (Egbase et al., 1999).

Otros anticuerpos antifosfolipídicos como antifosfatidil serina, antifosfatidil colina, antifosfatidil glicerol, antifosfatidil inositol y antiácido fosfatídico, prácticamente no son de utilidad clínica, debido a que pueden ser positivos en un elevado porcentaje de personas sanas. Además, hasta el momento, las pruebas para determinación de anticuerpos antifosfolipídicos diferentes a las anticardiolipinas o el anticoagulante lúpico, no están estandarizadas.

Por otra parte, en pacientes con SAF, casi siempre los anticuerpos antifosfatidilserina son positivos y se correlacionan estrechamente con la presencia de anticardiolipinas, pudiendo representar más bien una reacción cruzada (Fausett and Branco, 2002; Stern et al., 1998).

Adicionalmente, se ha demostrado que no hay diferencias en el pronóstico del embarazo entre mujeres con PFR con anticardiolipinas y anticoagulante lúpico negativos y aquéllas que tienen sólo otros anticuerpos antifosfolipídicos positivos (Branch et al., 1997). Los anticuerpos anticardiolipina de tipo IgA también son más frecuentes en pacientes con SAF y morbilidad en el embarazo, pero generalmente, se acompañan de

anticuerpos anticardiolipinas de tipo IgG e IgM (Carmo-Pereira et al., 2003).

La relación entre infertilidad y prevalencia de anticuerpos antifosfolipídicos es controversial, algunos señalan un aumento con porcentajes variables de acuerdo a los diferentes autores, y otros no encuentran relación entre la presencia de estos anticuerpos y las tasas de embarazos exitosos o de abortos (Taylor et al., 1989; Roussev et al., 1996; Balasch et al., 1996; Denis et al., 1997). Debido a esto, la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva (ASRM) no aconseja la determinación rutinaria de anticuerpos antifosfolipídicos en pacientes que presenten solamente infertilidad y que requieran FIV. Tampoco aconsejan el tratamiento en pacientes que tengan anticuerpos antifosfolipídicos positivos, sin otra evidencia de SAF y que necesiten FIV (ASRM, 1999).

*Anticoagulante lúpico.* Es un conjunto de autoanticuerpos que prolongan los tiempos de coagulación dependientes de los fosfolípidos. Ninguna prueba simple para el descarte del anticoagulante lúpico es 100% efectiva, por lo que se recomienda realizar más de una. Dentro de las pruebas más sensibles destacan: tiempo parcial de tromboplastina activada, tiempo de coagulación de caolín y tiempo de veneno de víbora Russell. La persistencia del anticoagulante lúpico es uno de los criterios de laboratorio para el diagnóstico del SAF (Galli and Barbui, 2003). Se ha demostrado que la tasa de muerte fetal es significativamente más alta en mujeres con anticoagulante lúpico positivo, cuando se comparan con las que no tienen anticuerpos antifosfolipídicos (Out et al., 1992).

*Anticuerpos anti  $\beta$ 2 glicoproteína I.* A pesar de que los anticuerpos anti  $\beta$ 2 glicoproteína I positivos (IgG, IgM) se han asociado con fallas en la reproducción, los resultados son polémicos. Algunos autores han demostrado que la prevalencia de estos anticuerpos no está aumentada en pacientes con PFR o fallas de FIV, cuando los anticuerpos anticardiolipinas o anticoagulante lúpico son negativos. Su determinación no mejora la sensibilidad diagnóstica del SAF, ni ayuda a predecir los eventos adversos en el embarazo en mejor forma que los anticuerpos anticardiolipinas solamente (Stern et al., 1998; Balasch et al., 1999; Chilcott et al., 2000; Carmo-Pereira, 2003). Sin embargo, otros autores consideran útil la determinación de los anticuerpos anti  $\beta$ 2 glicoproteína I, en pacientes con sospecha de SAF en ausencia de anticardiolipinas y anticoagulante lúpico, debido a su fuerte asociación con trombosis y a que pueden estar relacionados con causas autoinmunes que expliquen las pérdidas fetales (Fausett and Branco, 2002).

*Anticuerpos antianexina V.* Es un potente anticoagulante localizado en la placenta que, debido a su alta afinidad por los lípidos, es capaz de inhibir la vía de coagulación, especialmente de la fosfatidilserina. Esta proteína también modula negativamente la actividad de la fosfolipasa A2, por lo que puede prevenir los efectos inflamatorios dependientes de la membrana celular. Los anticuerpos antianexina V tipo IgM e IgA no parecen ser patogénicos y no se han asociado con mayor riesgo de pérdida fetal (Arai et al., 2003).

*Anticuerpos antitiroideos.* Varios grupos de investigadores han establecido una relación entre el incremento en los títulos de anticuerpos antitiroideos, tanto antitiroglobulina como antiperoxidasa, con PFR en pacientes eutiroides (Kutteh et al., 1999; Kallen and Arici, 2003). Se han planteado dos posibles mecanismos para explicar esta asociación: el primero sostiene que existe una interacción bioquímica entre las hormonas y los anticuerpos antitiroideos que directamente son responsables del aborto; y el segundo propone que los anticuerpos antitiroideos son marcadores secundarios de autoinmunidad y ésta es la responsable del aborto. Sin embargo, al igual que su relación con la infertilidad, los resultados son controversiales porque existen autores que no han corroborado esta asociación (Kutteh and Ghazeeri, 2002; Kutteh et al., 1999b).

*Anticuerpos antinucleares.* Son un grupo variado de anticuerpos que actúan sobre diferentes determinantes antigénicos contenidos en el núcleo, que incluyen ADN, histonas, ARN y ribonucleoproteínas. Aun cuando la presencia de anticuerpos antinucleares representa uno de los criterios de laboratorio para el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico, éstos se pueden observar en una gran variedad de enfermedades autoinmunes, procesos infecciosos crónicos, en ancianos y hasta en individuos sanos, aunque en estos dos últimos grupos, se observan a baja concentración (Yancey and Williams, 1991; Barland and Lipstein, 1996).

La prevalencia de anticuerpos antinucleares positivos en pacientes con PFR, a pesar de ser muy variable, es más alta que en mujeres sanas. Esta elevación se ha observado tanto en las pacientes con PFR de causa conocida, como en aquéllas con PFR sin causa aparente. Además, el pronóstico para el próximo embarazo no difiere entre mujeres con anticuerpos antinucleares positivos o negativos (Fausett and Branch, 2002; Cowchock et al., 1986; Harger et al., 1989).

En pacientes con infertilidad, se ha podido demostrar un incremento en la prevalencia de anticuerpos antinucleares. Además, se han encontrado bajas tasas

de embarazo con FIV en pacientes que los tienen positivos. Dado que las evidencias no son sólidas, no se recomienda el estudio de estos anticuerpos en forma rutinaria en todas las mujeres con infertilidad de causa desconocida (Kallen and Arici, 2003).

*Anticuerpos anti-SSA (anti-Ro).* Están dirigidos contra proteínas asociadas a ARN y se han descrito en pacientes con síndrome de Sjögren. Estos anticuerpos pueden ser patogénicos y son responsables del bloqueo cardíaco fetal observado en embarazadas con lupus eritematoso sistémico (Yancey and Williams, 1991). En mujeres sin LES, pero con anticuerpos anti-SSA positivos, la tasa de abortos recurrentes es significativamente más alta que en mujeres que los tienen negativos (Mavragani et al., 1999).

*Anticuerpos antimúsculo liso.* Los anticuerpos antimúsculo liso se han empleado para el diagnóstico de hepatitis autoinmune. Sin embargo, algunos grupos han encontrado que la prevalencia de estos anticuerpos es mayor en pacientes con infertilidad de causa desconocida y en las que tienen fallas en FIV. Al igual que lo que sucede con los anticuerpos antinucleares, las evidencias actuales no sustentan su evaluación de rutina en pacientes con infertilidad (Wilson et al., 1975; Kallen and Arici, 2003).

*Anticuerpos antiesperma.* Se pueden encontrar tanto en suero como en semen y se han asociado a infertilidad masculina, aunque también pueden estar presentes en el suero y moco cervical de mujeres con infertilidad (Kallen and Arici, 2003).

Los anticuerpos dirigidos contra la cola del espermatozoide se han relacionado con alteraciones de la motilidad y de la capacidad de penetración en el moco cervical, mientras que los que se unen a la cabeza alteran el potencial de fertilización del óvulo y el desarrollo del embrión (Jager et al., 1980; Bronson et al., 1982; Naz, 1992). Los lineamientos de la OMS establecen que sólo podrían tener un impacto en la infertilidad aquellos anticuerpos antiesperma tipo IgG e IgA que tengan una unión al espermatozoide mayor del 50% (WHO, 1999).

*Anticuerpos antiovario.* Son un grupo heterogéneo de anticuerpos que pueden estar dirigidos contra el ooplasma, zona pelúcida, membrana granulosa, teca folicular interna y células luteínicas.

Estos anticuerpos se observan con mayor frecuencia en pacientes con amenorrea y oligomenorrea, así como también en pacientes con fallas de FIV, con una



frecuencia que puede variar entre 12,5% y 58%, comparado con 0% a 3,7% en mujeres sanas. No obstante, hasta la fecha, se cuentan con pocos estudios para establecer el verdadero valor de dichos anticuerpos en reproducción (Horejsi et al., 2000; Kutteh and Ghazeeri, 2002).

### Células NK

Son linfocitos involucrados en la respuesta inmunológica primaria contra ciertos microorganismos y parásitos, representan entre el 5% y 20% del total de los linfocitos en sangre periférica y están presentes también en bazo, hígado, médula ósea, timo y, rara vez, en ganglios linfáticos.

Las células NK representan hasta el 95% de la población de linfocitos de la decidua y durante el embarazo sobreexpresan los receptores inhibitorios que se unen a HLA-G.

Además, las NK de la decidua muestran un fenotipo único, como CD45<sup>+</sup>/CD2<sup>+</sup>/CD7<sup>+</sup>/CD3<sup>-</sup>/CD16<sup>-</sup>/CD56<sup>alto</sup>/CD57<sup>-</sup>, a diferencia de las NK de sangre periférica, que expresan altos niveles de CD16 y CD57 y niveles menores de CD56. Por otra parte, estudios recientes han revelado que las células NK uterinas están involucradas en un amplio espectro de cambios biológicos que ocurren durante el embarazo, que van desde la inmunovigilancia del trofoblasto, pasando por la inmunomodulación del microambiente local, hasta la promoción del crecimiento del trofoblasto (Lanier, 1999).

En pacientes con PFR sin causa aparente, se ha observado un incremento en el porcentaje de células NK (CD3<sup>-</sup>/CD56<sup>+</sup>) en sangre periférica. También se ha empleado la determinación de esta subpoblación de linfocitos en pacientes con fallas en la FIV, con la finalidad de establecer cuáles pacientes se podrían beneficiar de inmunoterapia, antes de un nuevo intento de reproducción asistida (Aoki et al., 1995; Kwak et al., 1995; Kallen and Arici, 2003).

## ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y REPRODUCCIÓN

### Síndrome antifosfolípídico

El SAF se ha asociado a PFR, incremento en la frecuencia de preeclampsia, insuficiencia placentaria y parto prematuro, por lo que todas las pacientes con SAF deben ser consideradas como embarazos de alto riesgo y requieren de un control prenatal estricto y más frecuente.

El diagnóstico se basa en el antecedente de trombosis venosas o arteriales y/o criterios obstétricos (tabla 13-3) en presencia de anticuerpos anticardiolipinas y/o anticoagulante lúpico (Wilson et al., 1999).

Los casos que ofrecen mayor riesgo son los que tienen títulos moderados y altos de anticardiolipinas IgG o con la presencia de anticoagulante lúpico. También se han observado complicaciones con títulos bajos de IgG o con presencia de anticardiolipina de tipo IgM (Kutteh et al., 1999a; Out et al., 1992).

Tabla 13-3.  
Criterios obstétricos para el diagnóstico del SAF.

Criterio clínico	Criterio de laboratorio
Una o más muertes fetales inexplicables con morfología normal y edad gestacional mayor o igual a 10 semanas	Anticuerpos anticardiolipinas IgG y/o IgM en títulos medios o altos en dos o más determinaciones separadas por al menos 6 semanas
Uno o más nacimientos prematuros (morfológicamente normales). Edad gestacional menor o igual a 34 semanas complicada con preeclampsia severa, preeclampsia o insuficiencia placentaria severa	Presencia de anticoagulante lúpico en dos o más determinaciones separadas por al menos 6 semanas
Tres o más abortos espontáneos inexplicables de menos de 10 semanas de gestación (sin alteraciones cromosómicas, hormonales ni anatómicas en los padres)	

**Nota:** El SAF es definitivo si están presentes al menos un criterio clínico y un criterio de laboratorio.

(Galli and Barbui, 2003).

Los daños que producen los anticuerpos antifosfolípidos se han explicado por los siguientes mecanismos (De Wolf et al., 1980; Erlendsson et al., 1993; Kutteh and Ghazeeri, 2002):

- Son capaces de promover alteraciones de la coagulación, lo que favorece la trombosis de las arterias espirales y de la placenta. Esto trae como consecuencia isquemia fetal, la cual a su vez es responsable del aborto, el óbito fetal y la restricción de crecimiento intrauterino.
- Pueden dañar directamente el endotelio y disminuir la producción de prostaciclina vasodilatadora, con incremento en los troboxanos y, por tanto, de la vasoconstricción y agregación plaquetaria.
- Pueden alterar la liberación de la HCG por parte de la placenta, lo cual puede ser causa de trastornos en la invasión del trofoblasto, que explican la mayor frecuencia de preeclampsia en pacientes con SAF.
- La unión de estos anticuerpos a los fosfolípidos del ovario pudiera evitar la formación, liberación y fertilización del óvulo.
- Su unión a la superficie de los espermatozoides también interfiere con la fertilización normal.

Recientemente, también se ha descrito que las pacientes con SAF presentan concentraciones séricas alteradas de la proteína unidora del factor de crecimiento semejante a la insulina 1, lo que trae como consecuencia la inadecuada función de este factor, que tiene un papel importante en el desarrollo placentario (Stone et al., 2003).

### Lupus eritematoso sistémico

Entre 15% y 60% de las pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES) tienen exacerbación de los síntomas de la enfermedad durante el embarazo o el puerperio. Los abortos y las pérdidas fetales en el segundo y tercer trimestre son más frecuentes en estas pacientes y se asocian a SAF secundarios y otras complicaciones del embarazo, como diabetes gestacional, hipertensión, restricción de crecimiento intrauterino y parto pretérmino.

Las pacientes con LES en remisión antes del embarazo tienen un mejor pronóstico, mientras que las que presentan enfermedad renal avanzada tienen una evolución peor, al punto que debieran evitar el embarazo. El control riguroso y la intervención terapéutica hace

que mejore el pronóstico en pacientes con LES y PFR, por lo que el control preconcepcional es de vital importancia (Petri, 1998; Kleiman et al., 1998; Fausett and Branch, 2002).

### Tiroiditis autoinmune y enfermedad de Graves

Estas patologías cursan con trastornos inmunológicos responsables de la inflamación de la glándula tiroidea o de su hiperfunción. Desde hace mucho tiempo, se ha establecido que las variaciones en la función tiroidea pueden causar alteraciones menstruales e infertilidad. Además, existen evidencias de una fuerte asociación entre la presencia de anticuerpos antitiroideos y aborto.

Adicionalmente, en embarazadas hipotiroideas se pueden observar alteraciones neurológicas severas en el feto, especialmente cuando el hipotiroidismo ocurre en el primer trimestre de la gestación. Por otra parte, 50% de las mujeres con anticuerpos antitiroideos antiperoxidasa pueden presentar tiroiditis postparto y un grupo de ellas puede evolucionar a tiroiditis autoinmune o enfermedad de Hashimoto (Lazarus, 2002).

### Endometriosis

A pesar de que la menstruación retrógrada ocurre en la mayoría de las mujeres, sólo un porcentaje pequeño tienen endometriosis (ver cap. 18). En vista de esto se ha sugerido que puede haber una alteración inmunológica que predispone a esta enfermedad.

En pacientes con endometriosis es más frecuente observar diferentes tipos de autoanticuerpos, incremento en el número y activación de los macrófagos peritoneales, incremento en las concentraciones de citocinas y reducción en la activación de los linfocitos T y de la citotoxicidad natural (Hill, 1997).

También se ha postulado que la presencia de endometrio ectópico es la responsable de actuar como promotor de la respuesta autoinmune, que a su vez es causante de la infertilidad (Berkkanoglu and Arici, 2003).

Los autoanticuerpos que más frecuentemente se describen en pacientes con endometriosis están dirigidos contra antígenos endometriales, fosfolípidos, histonas, polinucleótidos, ovario, receptor de gonadotropina coriónica humana, anhidrasa carbónica, CA-125, transferrina y glicoproteína  $\alpha_2$  Heremans Schmidt (Berkkanoglu and Arici, 2003).



## INMUNOTERAPIA EN TRASTORNOS DE LA REPRODUCCIÓN

Existen diferentes causas inmunológicas que podrían explicar la infertilidad, las fallas de implantación en FIV y la PFR. Por tal razón, la terapia de estos problemas no puede ser única y, en el futuro, se deben estudiar nuevas opciones y corregir la etiología de cada caso. Por supuesto, faltan por desarrollar métodos diagnósticos más específicos que permitan confirmar o hacer diagnósticos de exclusión adecuados (Chaouat et al., 2003). Entre las inmunoterapias más empleadas en las fallas de la reproducción destacan las siguientes:

### Inmunoglobulinas endovenosas

En la PFR y en la infertilidad asociada a autoinmunidad y a respuestas aloinmunes, se han empleado las inmunoglobulinas endovenosas (IgsIV), por los efectos inmunomoduladores que se señalan a continuación (Branch et al., 2001; Graphou et al., 2003; Perricone et al., 2003):

- Bloqueo de autoanticuerpos mediadores de daño tisular, receptores de linfocitos T y receptores Fc (receptores de inmunoglobulinas).
- Inhibición de la actividad de las células NK, la secreción de citocinas del patrón Th1 y las respuestas de los linfocitos B.
- Inactivación del complemento sérico y aumento de la función de los linfocitos supresores.
- Cambio de la polarización Th1/Th2, favoreciendo el incremento del patrón Th2 y reduciendo el Th1, en pacientes con PFR de origen aloinmune.
- Incremento en las concentraciones de GM/CSF.

En pacientes con PFR secundaria a SAF, el uso de las IgsIV durante el embarazo ha mejorado la tasa de nacidos vivos y ha reducido la tasa de restricción de crecimiento intrauterino. Sin embargo, este tratamiento no es superior al uso de heparina y aspirina, pero puede ser útil en el grupo de pacientes que tienen contraindicación para la anticoagulación o en quienes esta última opción ha fallado. Algunos investigadores sugieren el uso combinado de IgsIV, heparina y aspirina en pacientes con SAF y que tengan PFR a pesar del uso de heparina (Clark et al., 1999; Branch et al., 2000; Branch et al., 2001).

Estudios iniciales y no bien controlados parecían favorecer el uso de IgsIV en pacientes con PFR, asocia-

dos a aloinmunidad o a causas desconocidas. Sin embargo, la mayoría de los nuevos estudios aleatorios y controlados con placebo no han demostrado que el uso de IgsIV, en pacientes con PFR, sea superior al placebo en el logro de embarazos exitosos (Branch et al., 2001; Jablonowska et al., 1999). Solamente las pacientes con PFR secundaria, que es la que ocurre luego de un embarazo previo mayor de 26 semanas, tienen un mejor pronóstico en la próxima gestación con la administración de IgsIV (Christiansen et al., 2002).

Por otra parte, las IgsIV se han empleado para mejorar la tasa de embarazos exitosos en pacientes con PFR y aumento en sangre periférica de las células NK (Kallen and Arici, 2003). Un estudio preliminar demostró que el uso de inmunoglobulinas endovenosas, asociado a heparina y aspirina, mejoraba las tasas de FIV en pacientes con anticuerpos antitiroideos positivos y anticuerpos antifosfolipídicos negativos en comparación con el grupo que recibió placebo (Sher et al., 1998a). En otro estudio realizado posteriormente, donde se incluyeron mujeres jóvenes con al menos cuatro ciclos de FIV fallidos, se determinó que la combinación de IgsIV con heparina y aspirina producía una tasa de nacimientos vivos mayor en las pacientes que tenían anticuerpos antifosfolipídicos positivos, cuando se comparaban con aquéllas que los tenían negativos (Sher et al., 1998b). No obstante, otros grupos no han podido demostrar, en mujeres con al menos dos fallas con FIV, que el uso de IgsIV mejore la tasa de implantación, los embarazos clínicos ni la tasa de nacidos vivos (Stephenson and Fluker, 2000).

Las dosis de IgsIV varían entre 0,2 y 2 g/kg de peso, administradas cada 3 a 4 semanas antes del embarazo o al confirmarse. La duración del tratamiento es variable, generalmente hasta la semana 20, 30 o 36 de gestación. La infusión debe comenzar lentamente a razón de 0,01 a 0,02 ml/kg/min y si hay buena tolerancia, se puede incrementar hasta un máximo de 0,06 ml/kg/min o 2,5 ml/min. Los efectos adversos más frecuentes, que se observan hasta en el 10% de las pacientes, son cefalea, náuseas, bochornos, malestar general, fiebre, vómitos y disnea. Rara vez ocurre anafilaxia, erupción cutánea, edema pulmonar, insuficiencia renal aguda reversible y meningitis aséptica. Es importante destacar que muchos de los efectos adversos están asociados a tasas rápidas de infusión (Stephenson and Ensom, 2002; Stricker et al., 2000).

### Inmunización con células alogénicas

La administración en mujeres con PFR de linfocitos del padre o de una tercera persona no relacionada, que se conoce como inmunoterapia con aloinmunización,

se basa en la hipótesis de que parte de este tipo de abortos es debida a una falla en los mecanismos activos de adaptación o tolerancia inmunológica materna en las primeras etapas del embarazo (Vince et al., 2001; Stephenson and Ensom, 2002).

También se ha empleado la aloinmunización en pacientes con PFR y aumento de las células NK en sangre periférica (Kallen and Arici, 2003). Sin embargo, varios metaanálisis demuestran que esta terapia es ineficaz o su eficacia es mínima. Inclusive, algunos estudios en animales de experimentación han demostrado que la aloinmunización pudiera, incluso, empeorar las fallas de implantación (Scott, 2003; Jeng et al., 1995; Ober et al., 1999).

### Esteroides

Algunos estudios han demostrado que la terapia con esteroides y aspirina es beneficiosa en pacientes con fallas en la reproducción y autoanticuerpos positivos. Uno de los esteroides más empleados es la prednisona, en dosis de 10 mg/día, por VO, 4 semanas antes de la ovulación y durante el embarazo (Geva et al., 2000; Kim et al., 1996).

En el SAF, el uso de prednisona y dosis bajas de aspirina ha mejorado la tasa de embarazos en algunas series. No obstante, en otras investigaciones no se ha podido demostrar la eficacia de esta combinación y, en todo caso, nunca ha sido superior al uso de heparina y aspirina (Fausett and Branch, 2002; Cowchock et al., 1992).

En pacientes con infertilidad asociada a síndrome de ovarios poliquísticos con resistencia a clomifeno, la asociación de dexametasona en dosis de 2 mg diarios, por VO, al régimen de estimulación ovárica, mejora la respuesta ovulatoria y la tasa de embarazos (Parsanezhad et al., 2002) (ver cap. 17).

Los esteroides también se han empleado para suprimir la producción de anticuerpos en hombres con infertilidad o con fallas en FIV, asociados a anticuerpos antiespermatozoides (Sharma et al., 1995; Haas and Manganiello, 1987). Las dosis y tiempo de uso de esteroides han sido variables de acuerdo a los estudios; generalmente, se ha empleado un promedio equivalente a 20 mg VO de prednisolona o prednisona diarios, entre 10 días y hasta 6 meses (Zeyneloglu and Yarali, 2002). Sin embargo, existen otros tratamientos como el lavado espermático y la inyección intracitoplasmática de espermatozoides, que también se pueden emplear para mejorar las tasas de embarazo en

parejas cuyos hombres tengan estos anticuerpos (Kallen and Arici, 2003).

La terapia con glucocorticoides también se ha empleado en el tratamiento de pacientes con PFR y aumento de las células NK en sangre periférica porque reduce la cantidad y actividad de estas células (Kallen and Arici, 2003). En pacientes con PFR y presencia de autoanticuerpos (incluyendo anticuerpos antinucleares), no se han demostrado beneficios con el uso de aspirina y esteroides; por el contrario, se ha observado un aumento en la tasa de partos prematuros (Laskin et al., 1997).

### Terapia anticoagulante y antiagregante

En pacientes con PFR y títulos elevados de anticardiolipinas o presencia de anticoagulante lúpico, se ha demostrado que el uso de heparina y aspirina es beneficioso y superior al tratamiento con esteroides (Cowchock et al., 1992; Kutteh, 1996; Kutteh and Ermel, 1996; Galli and Barbui, 2003). En la actualidad, el empleo de heparina de bajo peso molecular, combinada con dosis bajas de aspirina, constituye la mejor combinación terapéutica en pacientes con SAF y complicaciones obstétricas. Por otra parte, un estudio no aleatorio sugirió que la anticoagulación podía mejorar los éxitos en FIV, en pacientes con anticuerpos antifosfolipídicos positivos (Sher et al., 1994).

## RESUMEN

Las fallas en el proceso de reproducción que se manifiestan como infertilidad, pérdida fetal recurrente (PFR) y/o ausencia de implantación posterior a transferencia de embriones, en ausencia de trastornos genéticos, hormonales y anatómicos, pudieran resultar de alteraciones en los mecanismos inmunológicos responsables de la tolerancia del aloinjerto fetal o de procesos autoinmunes que influyan negativamente en la implantación y desarrollo fetal.

Los cambios en el microambiente de citocinas en la decidua, los mecanismos allogénicos y el funcionamiento inapropiado de las células NK uterinas, parecen tener importancia en la PFR y en las fallas de implantación. Aunque varios tipos de autoanticuerpos se han asociado epidemiológicamente con las fallas en la reproducción, su papel patogénico y su verdadera relevancia no está bien establecida del todo, excepto para los anticuerpos anticardiolipinas y el anticoagulante lúpico en la PFR.





Las terapias inmunomoduladoras o anticoagulantes podrían estar justificadas en mujeres que muestran fallas en la reproducción, en presencia de alteraciones inmunológicas, con el fin de mejorar el pronóstico para un próximo embarazo o ciclo de fertilización asistida.

## REFERENCIAS

- ABBAS A, LICHTMAN A, POBER J (2000). *Cellular and molecular immunology* (4<sup>th</sup> ed.). Philadelphia: W.B. Saunders.
- AL-HUSSEIN K, AL-MUKHALAFI Z, BERTILSSON P, JAROUDI K, SHOUKRI M, HOLLANDER J (2002). Value of flow cytometric assay for the detection of antisperm antibodies in women with a history of recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol*; 47(1):31-37.
- ANDERSON D (1996). The importance of mucosal immunology to problems in human reproduction. *J Reprod Immunol*; 31(1-2):3-19.
- AOKI K, KAJIURA S, MATSUMOTO Y, OGASAWARA M, OKADA S, YAGAMI Y, GLEICHER N (1995). Preconceptional natural-killer cell activity as a predictor of miscarriage. *Lancet*; 345(8961):1340-1342.
- ARAI T, MATSUBAYASHI H, SUGI T, KONDO A, SHIDA M, SUZUKI T, IZUMI S, MCINTYRE J, MAKINO T (2003). Anti-annexin A5 antibodies in reproductive failures in relation to antiphospholipid antibodies and phosphatidylserine. *Am J Reprod Immunol*; 50(3):202-208.
- ASRM COMMITTEE OPINION (1999). AMERICAN SOCIETY FOR REPRODUCTIVE MEDICINE. Antiphospholipid antibodies do not affect IVF success. *Fertil Steril* 2004; 82 (Suppl 1):S184-185.
- BALASCH J, CREUS M, FABREGUES F, REVERTER J, CARMONA F, TASSIES D, FONT J, VANRELL J (1996). Antiphospholipid antibodies and human reproductive failure. *Hum Reprod*; 11(10):2310-2315.
- BALASCH J, REVERTER J, CREUS M, TASSIES D, FABREGUES F, CARMONA F, FONT J, VANRELL J (1999). Human reproductive failure is not a clinical feature associated with beta(2) glycoprotein-I in anticardiolipin and lupus anticoagulant seronegative patients (the antiphospholipid/cofactor syndrome). *Hum Reprod*; 14(8):1956-1959.
- BARLAND P, LIPSTEIN E (1996). Selection and use of laboratory tests in rheumatic diseases. *Am J Med*; 100(2A):16S-23S.
- BERKKANOGLU M, ARICI A (2003). Immunology and endometriosis *Am J Reprod Immunol*; 50(1):48-59.
- BRANCH D, PEACEMAN A, DRUZIN M, SILVER R, EL-SAYED Y (2000). A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. The Pregnancy Loss Study Group. *Am J Obstet Gynecol*; 182(1 pt 1):122-127.
- BRANCH D, PORTER T, PAIDAS M, BELFORT M, GONIK B (2001). Obstetric uses of intravenous immunoglobulin: Successes, failures, and promises. *J Allergy Clin Immunol*; 108(4):S133-S138.
- BRANCH D, SILVER R, PIERANGELI S, VAN LEEUWEN I, HARRIS E (1997). Antiphospholipid antibodies other than lupus anticoagulant and anticardiolipin antibodies in women with recurrent pregnancy loss, fertile controls, and antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*; 89(4):549-555.
- BRONSON R (1999). Antisperm antibodies: a critical evaluation and clinical guidelines. *J Reprod Immunol*; 45(2):159-183.
- BRONSON R, COOPER G, ROSENFELD D (1982). Sperm-specific isoantibodies and autoantibodies inhibit the binding of human sperm to the human zone pellucida. *Fertil Steril*; 38(6):724-729.
- CARMO-PEREIRA S, BERTOLACCINI M, ESCUDERO-CONTRERAS A, KHAMASHTA M, HUGHES G. (2003). Value of IgA anticardiolipin and anti- $\beta_2$ -glycoprotein I antibody testing in patients with pregnancy morbidity. *Ann Rheum Dis*; 62(6):540-543.
- CAROSELLA E, MOREAU P, LE MAOULT J, LE DISCORDE M, DAUSSET J, ROUAS-FREISS N (2003). HLA-G molecules: from maternal-fetal tolerance to tissue acceptance. *Adv Immunol*; 81:199-252.
- CASEY M, COX S, BEUTLER B, MILEWICH L, MACDONALD P (1989). Cachectin/tumor necrosis factor-alpha formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection-induced preterm labor. *J Clin Invest*; 83(2):430-436.
- CASEY M, COX S, WORD R, MACDONALD P (1990). Cytokines and infection-induced preterm labor. *Reprod Fertil Dev*; 2(5):499-509.
- CHAUOAT G, LEDEE-BATAILLE N, DUBANCHET S, ZOURBAS S, SANDRA O, MARTAL J (2004). TH1/TH2 paradigm in pregnancy: paradigm lost? Cytokines in pregnancy/early abortion: reexamining the TH1/TH2 paradigm. *Int Arch Allergy Immunol*; 134(2):93-119.
- CHAUOAT G, LEDEE-BATAILLE N, ZOURBAS S, OSTOJIC S, DUBANCHET S, MARTAL J, FRYDMAN R (2003). Cytokines, implantation and early abortion: re-examining the Th1/Th2 paradigm leads to question the single pathway, single therapy concept. *Am J Reprod Immunol*; 50(3):177-186.
- CHILCOTT I, MARGARA R, COHEN H, RAI R, SKULL J, PICKERING W, REGAN L (2000). Pregnancy outcome is not affected by antiphospholipid antibody status in women referred for in vitro fertilization. *Fertil Steril*; 74(4):848-849.
- CHRISTIANSEN O, PEDERSEN B, ROSGAARD A, HUSTH M (2002). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

- of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage: evidence for a therapeutic effect in women with secondary recurrent miscarriage. *Hum Reprod*; 17(3):809-816.
- CLARK A, BRANCH D, SILVER R, HARRIS E, PIERANGELI S, SPINNATO J (1999). Pregnancy complicated by antiphospholipid syndrome: outcomes with intravenous immunoglobulin therapy. *Obstet Gynecol*; 93(3):437-441.
- COGGIN J, BARSOUM A, ROHRER J, TUCKER J, DYESS D (2001). Materno-fetal immunobiology hypothesis: immature laminin receptor protein is a primitive, species conserved, universal embryonic T and B cell immunogen providing both maternal and fetal protection. *Mod Asp Immunobiol*; 2:84-91.
- COULAM C, ROUSSEV R (2003). Correlation of NK cell activation and inhibition markers with NK cytotoxicity among women experiencing immunologic implantation failure after in vitro fertilization and embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*; 20(2):58-62.
- COWCHOCK E, REECE E, BALABAN D, BRANCH D, PLOUFFE L (1992). Repeated fetal losses associated with antiphospholipid antibodies: a collaborative randomized trial comparing prednisone with low-dose heparin treatment. *Am J Obstet Gynecol*; 166(5):1318-1323.
- COWCHOCK S, SMITH J, GOCIAL B (1986). Antibodies to phospholipids and nuclear antigens in patients with repeated abortions. *Am J Obstet Gynecol*; 155(5):1002-1010.
- DE WOLF F, BROSENS I, RENAER M (1980). Fetal growth retardation and the maternal arterial supply of the human placenta in the absence of sustained hypertension. *Br J Obstet Gynaecol*; 87(8):678-685.
- DELAGE G, MORERAU J, TAUPIN J, FREITAS S, HAMBARTSOUMIAN E, OLIVENNES F, FANCHIN R, LETUR-KONIRSCH H, FRYDMAN R, CHAOUAT G (1995). In vitro endometrial secretion of human interleukin for DA cell/leukaemia inhibitory factor by explant cultures from fertile and infertile women. *Hum Reprod*; 10(9):2483-2488.
- DENIS A, GUIDO M, ADLER R, BERGH P, BRENNER C, SCOTT R JR (1997). Antiphospholipid antibodies and pregnancy rates and outcome in in vitro fertilization patients. *Fertil Steril*; 67(6):1084-1090.
- EGBASE P, AL SHARHAN M, DIEJOMAOH M, GRUDZINSKAS J (1999). Antiphospholipid antibodies in infertile couples with two consecutive miscarriages after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod*; 14(6):1483-1486.
- ERLENDSSON K, STEINSSON K, JOHANSSON J, GEIRSSON R (1993). Relation of antiphospholipid antibody and placental bed inflammatory vascular changes to the outcome of pregnancy in successive pregnancy of 2 women with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*; 20(10):1779-1785.
- FAUSETT M, BRANCH D (2002). Autoimmunity and pregnancy loss. *Immunol Allergy Clin North Am*; 22(3):599-621.
- GALLI M, BARBUI T (2003). Antiphospholipid antibodies and pregnancy. *Best Prac Res Clin Haematol*; 16(2):211-225.
- GEVA E, AMIT A, LERNER-GEVA L, YARON Y, DANIEL Y, SCHWARTZ T, AZEM F, YOVEL I, LESSING J (2000). Prednisone and aspirin improve pregnancy rate in patients with reproductive failure and autoimmune antibodies: a prospective study. *J Reprod Immunol*; 43(1):36-40.
- GIRARDI G, BERMAN J, REDECHA P, SPRUCE L, THURMAN J, KRAUS D, HOLLMANN T, CASALI P, CAROLL M, WETSEL R, LAMBRIS J, HOLERS V, SALMON J (2003). Complement C5a receptors and neutrophils mediate fetal injury in the antiphospholipid syndrome. *J Clin Invest*; 112(11):1644-1654.
- GRAPHOU O, CHIOTI A, PANTAZI A, TSEKOURA C, KONTOPOULOU V, GEORGIADOU E, BALAFOUTAS C, KOUSSOULAKOS S, MARGARITIS L, VARLA-LEFTHERIOTI M (2003). Effect of intravenous immunoglobulin treatment on the Th1/Th2 balance in women with recurrent spontaneous abortions. *Am J Reprod Immunol*; 49:21-29.
- HAAS G JR, MANGANIELLO P (1987). A double-blind, placebo-controlled study of the use of methylprednisolone in infertile men with sperm-associated immunoglobulins. *Fertil Steril*; 47(2):295-301.
- HARGER J, RABIN B, MARCHESI S (1989). The prognostic value of antinuclear antibodies in women with recurrent pregnancy losses: a prospective controlled study. *Obstet Gynecol*; 73(3 pt 1):419-424.
- HARRISON F, HEAP R, POYSER N (1976). Production, chemical composition and prostaglandin F-2a content of uterine fluid in pregnant sheep. *J Reprod Fertil*; 48(1):61-67.
- HILL J (1997). Immunology and endometriosis. Fact, artifact or epiphenomenon? *Obstet Gynecol Clin North Am*; 24(2):291-306.
- HILL J, POLGAR K, ANDERSON D (1995). T helper 1 type immunity to trophoblast in women with recurrent spontaneous abortion. *JAMA*; 273(24):1933-1936.
- HLADIK F, LENTZ G, DELPIT E, MCELROY A, MCELROTH M (1999). Coexpression of CCR5 and IL-2 in human genital but not blood T cells: implications for the ontogeny of the CCR5+ Th1 phenotype. *J Immunol*; 163(4):2306-2313.
- HOREJSI J, MARTINEK J, NOVAKOVA D, MADAR J, BRANDEJSKA M (2000). Autoimmune antiovarian antibodies and their impact on the success of an IVF/ET program. *Ann N Y Acad Sci*; 900:351-356.
- JABLONOWSKA B, PALFI M, MATTHIESEN L, SELBING A, KJELLBERG S, ERNERUDH J (2002). T and B lymphocyte subsets in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion: IVIG versus placebo treatment. *Am J Reprod Immunol*; 48(5):312-318.
- JABLONOWSKA B, SELBING A, PALFI M, ERNERUDH J, KJELLBERG S, LINDTON B (1999). Prevention of recurrent sponta-



- neous abortion by intravenous immunoglobulin: a double-blind placebo-controlled study. *Hum Reprod*; 14:838-841.
- JAGER S, KREMER J, KUIKEN J, VAN SLOCHTEREN-DRAAISMA T (1980). Immunoglobulin class of antispermatozoal antibodies from infertile men and inhibition of in vitro sperm penetration into cervical mucus. *Int J Androl*; 3(1):1-14.
- JENG G, SCOTT J, BURMEISTER L (1995). A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. *JAMA*; 274(10):830-836.
- JIANG S, VACCHIO M (1998). Multiple mechanisms of peripheral T cell tolerance to the fetal «allograft». *J Immunol*; 160(7):3086-3090.
- KALLEN C, ARICI A (2003). Immune testing in infertility practice: truth or deception? *Curr Opin Obstet Gynecol*; 15:225-231.
- KAUMA S, HUFF T, HAYES N, NILKAEAO A (1999). Placental Fas ligand expression is a mechanism for maternal immune tolerance to the fetus. *J Clin Endocrinol Metab*; 84(6):2188-2194.
- KELLY R, CRITCHLEY H (1997). Immunomodulation by human seminal plasma: a benefit for spermatozoa and pathogen? *Hum Reprod*; 12(10):2200-2207.
- KIM C, CHO Y, MOK J (1996). The efficacy of immunotherapy in patients who underwent superovulation with intrauterine insemination. *Fertil Steril*; 65(1):133-138.
- KING A, ALLAN D, BOWEN M, POWIS S, JOSEPH S, VERMA S, HIBY S, MCMICHAEL A, LOKE Y, BRAUD V (2000). HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK. *Eur J Immunol*; 30(6):1623-1631.
- KLEINMAN D, KATZ V, KULLER J (1998). Perinatal outcomes in women with systemic lupus erythematosus. *J Perinatol*; 18(3):178-182.
- KOVATS S, MAIN E, LIBRACH C (1990). HLA-G expressed in human trophoblast. *Science*; 248(4852):220-223.
- KUTTEH W (1996). Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low dose aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol*; 174(5):1584-1589.
- KUTTEH W, ERMEL L (1996). A clinical trial for the treatment of antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss with lower dose heparin an aspirin. *Am J Reprod Immunol*; 35(4):402-407.
- KUTTEH W, GHAZEERI G (2002). Autoimmune factors and their influence on assisted reproduction. *Immunol Allergy Clin North Am*; 22:643-661.
- KUTTEH W, ROTE N, SILVER R (1999a). Antiphospholipid antibodies in reproduction: the antiphospholipid antibody syndrome. *Am J Reprod Immunol*; 41(2):133.
- KUTTEH W, SCHOOLCRAFT W, SCOTT JR R (1999b). Antithyroid antibodies do not affect pregnancy outcome in women undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod*; 14(11):2886-2890.
- KUTTEH W, YETMAN D, CARR A, BECK L, SCOTT R JR (1999c). Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction. *Fertil Steril*; 71:843-848.
- KWAK J, BEAMAN K, GILMAN-SACHS A, RUIZ J, SCHEWITZ D, BEER A (1995). Up-regulated expression of CD56+, CD56+/CD16+, and CD19+ cells in peripheral blood lymphocytes in pregnant women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol*; 34:93-99.
- LANIER L (1999). Natural killer cells fertile with receptors for HLA-G? *Proc Natl Acad Sci USA*; 96(10):5343-5345.
- LASKIN C, BOMBARDIER C, HANNAH M, MANDEL F, RITCHIE J, FAREWELL V, FARINE D, SPITZER K, FIELDING L, SOLONINKA C, YEUNG M (1997). Prednisone and aspirin in women with autoantibodies and unexplained recurrent fetal loss. *N Engl J Med*; 337(3):148-153.
- LAZARUS J (2002). Thyroid dysfunction: Reproduction and postpartum thyroiditis. *Sem Reprod Med*; 20(4):381-388.
- LIU C, YOUNG J (2001). Uterine natural killer cells in the pregnant uterus. *Adv Immunol*; 79:297-329.
- LJUNGGREN H, KARRE K (1990). In search of the 'missing self': MHC molecules and NK cell recognition. *Immunol Today*; 11(7):237-244.
- MAKHSEED M, RAGHUPATHY R, AZIZIEH F, OMU A, AL-SHAMALI E, ASHKANANI L (2001). Th1 and Th2 cytokine profiles in recurrent aborters with successful pregnancy and with subsequent abortions. *Hum Reprod*; 16(10):2219-2226.
- MAVRAGANI C, IOANNIDIS J, TZIOUFAS A, HANTOUMI I, MOUTSPOULOS H (1999). Recurrent pregnancy loss and autoantibody profile in autoimmune diseases. *Rheumatology (Oxford)*; 38(12):1228-1233.
- MI S, LEE X, LI X, VELDMAN G, FINNERTY H, RACIE L, LAVALLIE E, TANG X, EDOUARD P, HOWES S, KEITH J JR, MCCOY J (2000). Syncytin is a captive retroviral envelope protein involved in human placental morphogenesis. *Nature*; 403(6771):785-789.
- MOR G, ABRAHAMS V (2002). Immunology of implantation. *Immunol Allergy Clin North Am*; 22:545-565.
- MOREAU P, ADRIAN-CABESTRE F, MENIER C, GUIARD V, GOURAND L, DAUSSET J, CAROSELLA E, PAUL P (1999). IL-10 selectively induces HLA-G expression in human trophoblasts and monocytes. *Int Immunol*; 11(5):803-811.
- MOREAU P, PAUL P, ROUAS-FREISS N, KIRSZENBAUM M, DAUSSET J, CAROSELLA E (1998). Molecular and immunologic aspects of the nonclassical HLA class I antigen HLA-G: evidence for an important role in the maternal tolerance of the fetal allograft. *Am J Reprod Immunol*; 40(3):136-144.

- MUELLER-ECKHARDT G, MALLMANN P, NEPPERT J, LATTERMANN A, MELK A, HEINE O, PFEIFFER R, ZINGSEM J, DOMKE N, MOHR-PENNERT A (1994). Immunogenetic and serological investigations in nonpregnant and in pregnant women with a history of recurrent spontaneous abortions. *J Reprod Immunol*; 27(2):95-109.
- MUNN D, ZHOU M, ATTWOOD J, BONDAREV I, CONWAY S, MARSHALL B, BROWN C, MELLOR A (1998). Prevention of allogeneic fetal rejection by tryptophan catabolism. *Science*; 281(5380):1191-1193.
- NAZ R (1992). Effects of antisperm antibodies on early cleavage of fertilized ova. *Biol Reprod*; 46(1):130-139.
- OBER C, KARRISON T, ODEM R, BARNES R, BRANCH D, STEPHENSON M, BARON B, WALKER M, SCOTT J, SCHREIBER J (1999). Mononuclear-cell immunization in prevention of recurrent miscarriages: a randomized trial. *Lancet*; 354(9176):365-369.
- OUT H, BRUINSE H, CHRISTIAENS G, VAN VLIET M, DE GROOT P, NIEUWENHUIS H, DERKSEN R (1992). A prospective, controlled multicenter study on the obstetric risks of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol*; 167(1):26-32.
- PARSANEZHAD M, ALBORZI S, MOTAZEDIAN S, OMRANI G (2002). Use of dexamethasone and clomiphene citrate in the treatment of clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal dehydroepiandrosterone sulfate levels: a prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*; 78(5):1001-1004.
- PAULES L, ROMAGNOLI R, BIGLIARDI E (2005). Materno-fetal immunotolerance: is Interleukin-1 a fundamental mediator in placental viviparity? *Dev Comp Immunol*; 29(5):409-415.
- PERRICONE R, DE CAROLIS C, GIACOMELLI R, GUARINO M, DE SANCTIS G, FONTANA L (2003). GM-CSF and pregnancy: Evidence of significantly reduced blood concentrations in unexplained recurrent abortion efficiently reverted by intravenous immunoglobulin treatment. *Am J Reprod Immunol*; 50(3):232-237.
- PETRI M (1998). Pregnancy in SLE. *Baillières Clin Rheumatol*; 12(3):449-476.
- PHILLIPS T, NI J, PAN G, RUBEN S, WEI Y, PACE J, HUNT J (1999). TRAIL (Apo-2L) and TRAIL receptors in human placentas: implications for immune privilege. *J Immunol*; 162(10):6053-6059.
- PICCINNI M, BELONI L, LIVI C, MAGGI E, SCARSELLI G, ROMAGNANI S (1998). Defective production of both leukemia inhibitory factor and type 2 T-helper cytokines by decidual T cells in unexplained recurrent abortions. *Nat Med*; 4(9):1020-1024.
- RAGHUPATHY R (1997). Th1-type immunity is incompatible with successful pregnancy. *Immunol Today*; 18(1):479-483.
- RAGHUPATHY R, MAKHSEED M, AZIZIEH F, OMU A, GUPTA M, FARHAT R (2000). Cytokine production by maternal lymphocytes during normal human pregnancy and in unexplained recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod*; 15(3):713-718.
- ROUSSEV R, KAIDER B, PRICE D, COULAM C (1996). Laboratory evaluation of women experiencing reproductive failure. *Am J Reprod Immunol*; 35(4):415-420.
- SCOTT J (2003). Immunotherapy for recurrent miscarriage. The Cochrane data base for systemic reviews. *The Cochrane Library*; (1):CD000112.
- SHARKEY A, KING A, CLARK D, BURROWS T, JOKHI P (1999). Localization of leukemia inhibitory factor and its receptor in human placenta throughout pregnancy. *Biol Reprod*; 60(2):355-364.
- SHARKEY A, SMITH S (2003). The endometrium as a cause of implantation failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*; 17(2):289-307.
- SHARMA K, BARRATT C, PEARSON M, COOKE I (1995). Oral steroid therapy for subfertile males with antisperm antibodies in the semen: prediction of the responders. *Hum Reprod*; 10(1):103-109.
- SHER G, FEINMAN M, ZOUVES C, KUTTNER G, MAASSARANI G, SALEM R, MATZNER W, CHING W, CHONG P (1994). High fecundity rates following in-vitro fertilization and embryo transfer in antiphospholipid antibody seropositive women treated with heparin and aspirin. *Hum Reprod*; 9:2278-2283.
- SHER G, MAASSARANI G, ZOUVES C, FEINMAN M, SOHN S, MATZNER W, CHONG P, CHING W (1998a). The use of combined heparin/aspirin and immunoglobulin G therapy in the treatment of in vitro fertilization patients with antithyroid antibodies. *Am J Reprod Immunol*; 39(4):223-225.
- SHER G, ZOUVES C, FEINMAN M, MAASSARANI G, MATZNER W, CHONG P, CHING W (1998b). A rational basis for the use of combined heparin/aspirin and IVIG immunotherapy in the treatment of recurrent IVF failure associated with antiphospholipid antibodies. *Am J Reprod Immunol*; 39(6):391-394.
- SHOENFELD Y (2003). Etiology and pathogenetic mechanisms of the anti-phospholipid syndrome unraveled. *Trends Immunol*; 24(1):2-4.
- STEPHENSON M, ENSOM M (2002). An update on the role of immunotherapy in reproductive failure. *Immunol Allergy Clin North Am*; 22:623-642.
- STEPHENSON M, FLUKER M (2000). Treatment of unexplained in vitro fertilization failure with intravenous immunoglobulins: a randomized, placebo-controlled Canadian trial. *Fertil Steril*; 74(6):1108-1113.
- STERN C, CHAMLEY L, HALE L, KLOSS M, SPEIRS A, BAKER H (1998). Antibodies to beta2 glycoprotein I are associated with in vitro fertilization implantation failure as



- well as recurrent miscarriage: results of a prevalence study. *Fertil Steril*; 70(5):938-944.
- STONE S, LANGFORD K, SEED P, KHAMASHTA M, HUNT B, POSTON L (2003). Longitudinal analysis of serum insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein-1 in antiphospholipid syndrome and in healthy pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*; 189(1):274-279.
- STRICKER R, STEINLEITNER A, BOOKOFF C, WECKSTEIN L, WINGER E (2000). Successful treatment of immunologic abortion with low-dose intravenous immunoglobulin. *Fertil Steril*; 73(3):536-540.
- SZEKERES-BARTHO J, SZABO J, KOVACS L (1989). Alteration of lymphocyte reactivity in pregnant woman treated with the progesterone receptor inhibitor ZK 98734. *Am J Reprod Immunol*; 21(2):46-49.
- SZEKERES-BARTHO J, VARGA P, KINSKY R, CHAOUAT G (1990). Progesterone-mediated immunosuppression and the maintenance of pregnancy. *Res Immunol*; 141(2):175-181.
- TAYLOR P, CAMPBELL J, SCOTT J (1989). Presence of autoantibodies in women with unexplained infertility. *Am J Obstet Gynecol*; 161(2):377-379.
- VINCE G, JOHNSON P, GATENBY P (2001). Human Reproductive Immunology. In: RICH R. *Clinical Immunology. Principles and practice*. London: Mosby.
- WEGMANN T, LIN H, GUILBERT L, MOSMANN T (1993). Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon? *Immunol Today*; 14(7):353-356.
- WILSON C, EADE O, ELSTEIN M, WRIGHT R (1975). Smooth-muscle antibodies in infertility. *Lancet*; 2(7947):1238-1239.
- WILSON W, GHARAVI A, KOIKE T, LOCKSHIN M, BRANCH D, PIETTE J, BREY R, DERKSEN R, HARRIS E, HUGHES G, TRIPLETT D, KHAMASHTA M (1999). International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*; 42(7):1309-1311.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (1999). *WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction*. Cambridge, UK: WHO. Cambridge University Press.
- YAMAMOTO T, TAKAHASHI Y, KASE N, MORI H (1999). Role of decidual natural killer (NK) cells in patients with missed abortion: differences between cases with normal and abnormal chromosome. *Clin Exp Immunol*; 116(3):449-452.
- YANCEY W, WILLIAMS R (1991). Laboratory tests for rheumatic diseases. *Postgrad Med*; 89(2):93-106.
- ZEYNELOGLU H, YARALI H (2002). Antisperm antibodies: fact or fiction? *Immunol Allergy Clin North Am*; 22:471-501.

