



IMUNITA A PORUCHY PLODNOSTI

MUDr. Karin Malíčková

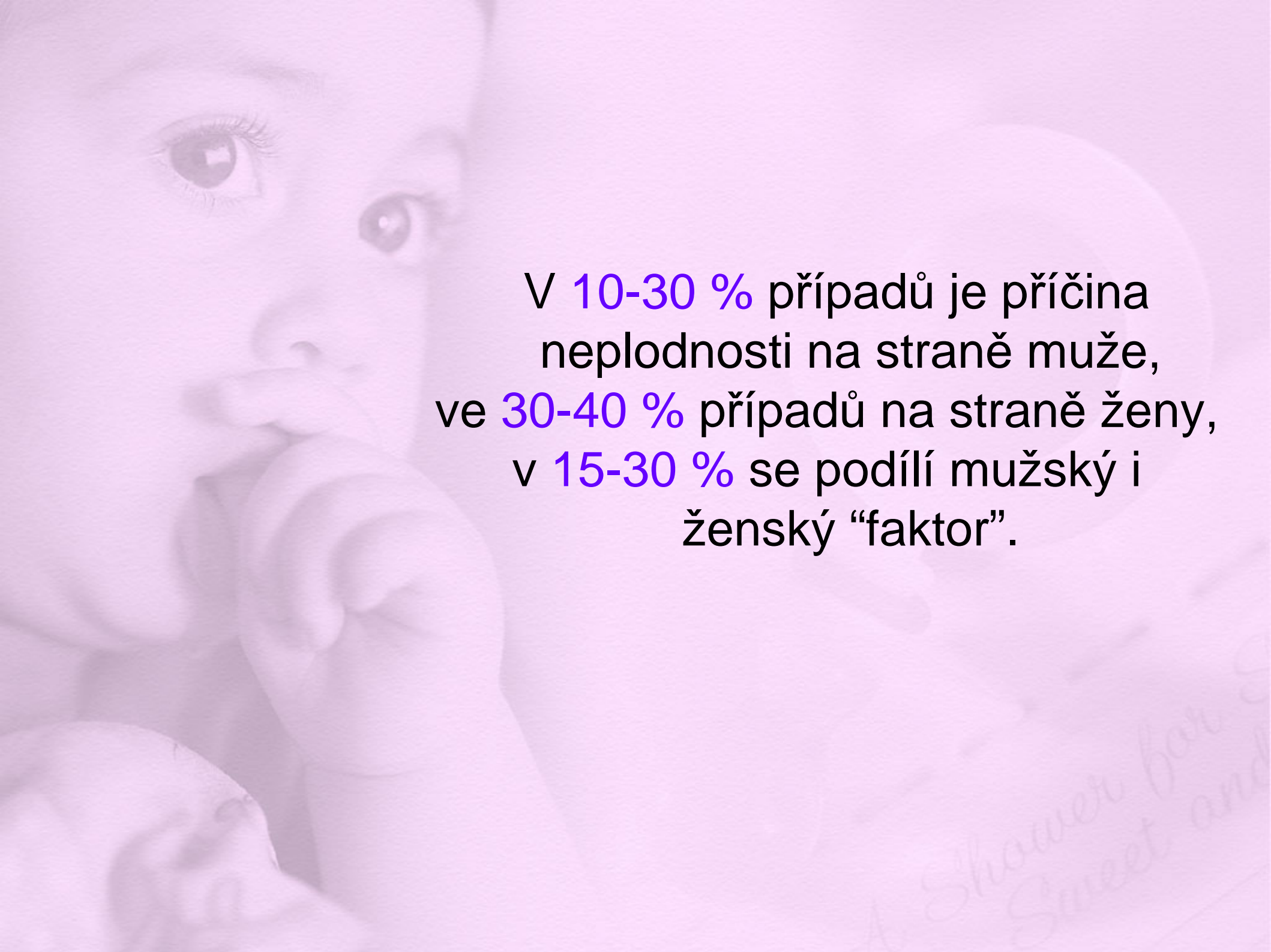
Klinická imunologie a alergologie - laboratoř
Ústav klinické biochemie a laboratorní
diagnostiky VFN a 1.LF UK v Praze

Neplodnost páru - neschopnost počít dítě po ročním pravidelném nechráněném sexuálním styku (WHO)

15 % až 20 % partnerských dvojic



Where Babies Come From ?



V 10-30 % případů je příčina neplodnosti na straně muže, ve 30-40 % případů na straně ženy, v 15-30 % se podílí mužský i ženský “faktor”.

Po možné účasti imunopatologických mechanismů je třeba pátrat ve všech případech poruch plodnosti, pokud byly vyloučeny

- genetické
- anatomické
- hormonální
- infekční příčiny.

Takových případů je podle různých autorů **10 až 40%**.

Imunitní systém má dvě „protichůdné“ povinnosti:

chránit vnitřní stálost

(tj. likvidovat patogenní mikroorganismy, produkty vadných mitóz, poškozené, staré, virem napadené nebo maligně transformované buňky ...)



umožnit existenci "cizorodých" gamet a semialogenního plodu.

Odtud plyne celá řada problémů.

Příčiny neplodnosti mužů

- patologický spermiogram: v posledních 20-ti letech došlo ke snížení počtu spermií na polovinu a snížila se i jejich pohyblivost
- hormonální příčiny
- působení toxinů a stresu: nikotin, alkohol, drogy...
- blokáda průchodu spermatu: vrozená, způsobená traumatem, infekcí
- imunologické příčiny: **protilátky proti spermiím**

Protilátky proti spermiím u mužů

- protilátky lze stanovit v séru v izotypu IgG a v seminální plazmě v izotypu IgA
- ejakulát obsahuje 500 bílkovinných a peptidických složek, které jsou schopny vyvolat tvorbu protilátek

Pokud dojde k poruše tolerance vlastního (v rámci imunologické poruchy, úrazem, nádorem, infekcí atd.) dochází k situaci, ve které se protilátky naváží na povrch spermie a způsobí:

spermaglutinaci

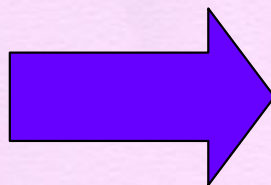
Spermie aglutinují a tím ztrácí svoji progresivní pohyblivost

imobilizaci

Spermie ztrácejí motilitu, aniž by se shlukly

cytotoxické reakce

Spermie mají narušené enzymatické vybavení akrozomální části



NEPLODNOST

Příčiny neplodnosti žen

- Poškození nebo ucpání vejcovodů
- Genetické problémy
- Hormonální problémy
- Infekce
- Endometrióza (přítomnost sliznice dělohy v sousedních reprodukčních tkáních)
- Příliš hustý cervikální hlen
- Problémy s uhnízděním oplodněného vajíčka
- **Porucha imunity**

Autoprotilátky u žen s poruchami plodnosti

- protilátky proti spermiím
- protilátky proti zona pellucida
- protilátky proti ováriím
- protilátky proti fosfolipidům
- protilátky proti annexinu V

Protilátky proti spermiím

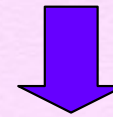
Spermie jsou pro ženu antigenně i geneticky cizí buňky.

“Přecitlivělý” reprodukční trakt pacientky (především opakované záněty rodidel, autoimunitní choroby) je schopen už při prvním setkání se spermiemi vytvořit protilátky proti spermiím v

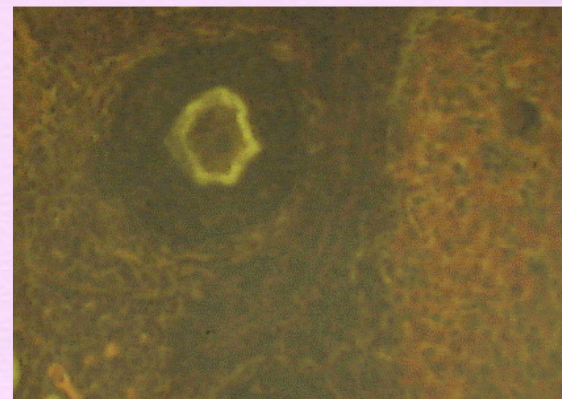
- hrdle děložním
- dutině děložní
- vejcovodech
- peritoneální tekutině
- séru.

Protilátky proti zona pellucida

zona pellucida je klíčovým místem
vzájemného setkání spermie s vajíčkem
při fertilizaci



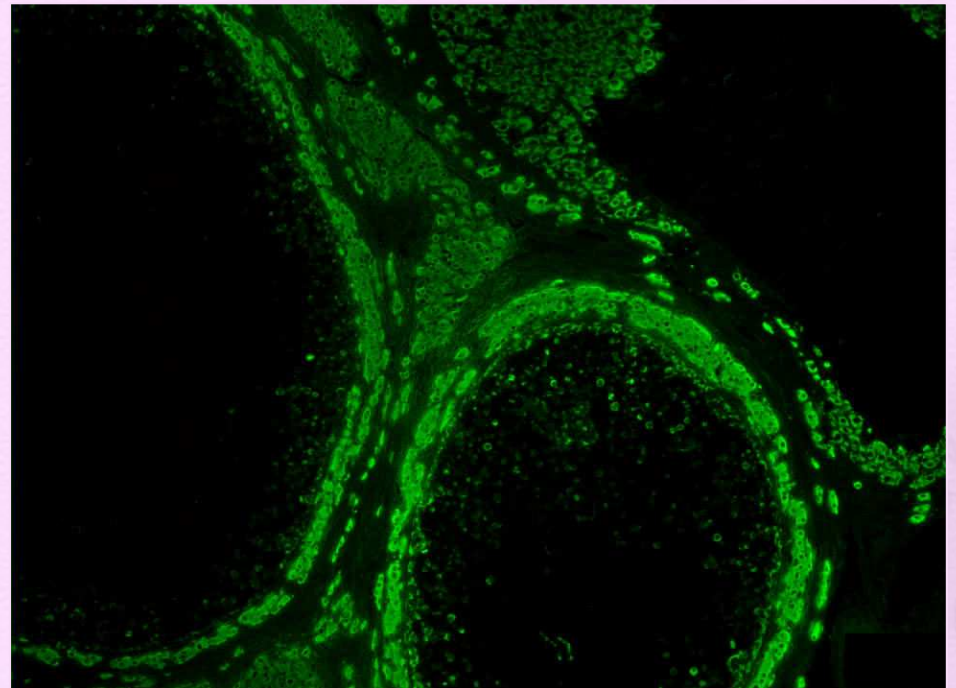
antizonální protilátky brání vstupu
spermie do vajíčka při **přirozené**
nebo **umělé** fertilizaci, mohou
možná ovlivňovat i časný vývoj
zárodku



Protilátky proti ováriím

Namířeny proti buňkám produkujícím steroidy (folikulární buňky membrana granulosa, buňky theca folliculi interna a luteinní buňky)

Příčina nebo následek jiného poškození buněk vaječníků?



předčasné ovariální selhání

Antifosfolipidové protilátky

U jinak zdravých žen s pozitivitou APLA jsou opakované ztráty plodu až **šestkrát** častější než ve zdravé populaci. Přítomnost APLA v séru výrazně snižuje šanci na otěhotnění po IVF.

● Příčina

- vaskulární okluze v placentě a decidui
- ?

● Výskyt v rámci "imunopatologických infertilit" 15-25%

Vyšetření buněčné imunity u žen s poruchami plodnosti

„reprodukční fenotyp“

Relativní zastoupení **NK buněk** v periferní krvi musí být menší než 18%, při vyšších hodnotách klesá schopnost implantace embrya

Těhotenství je typické **Th2** buněčnou odpovědí, CAVE nadbytek Th1 cytokinů, především **TNFalfa** a **IL2**.

Alergie na sperma ???

bílkovina prostatického sekretu
– možnost alergie

popisovány reakce po arašídách,
kořenové zelenině

CAVE !! Alergie na latex

TERAPIE

1. intravenózní imunoglobuliny
2. kortikosteroidy
3. gestageny
4. inhibitory fosfodiesterázy
5. kyselina acetylsalicylová
6. plazmaferéza

INTRAVENÓZNÍ IMUNOGLOBULINY

**první dokumentované použití IVIG při
léčbě poruchy plodnosti s
imunologickou příčinou**

1988

pacientka se SLE, 9 spontánních potratů


IVIG 400 mg/kg/den po dobu 5 dnů v
měsíci, do 17. tt.

stejná dávka 2 dny za sebou ve 22. a 27. tt.

předčasný porod ve 36.tt., zdravé dítě

Carreras LO, Lancet 1988

INTRAVENÓZNÍ IMUNOGLOBULINY



léčba může být vysoce účinná,
nelze však predikovat u které
konkrétní pacientky

vysoké náklady na léčbu,
dostupnost

individuální dávkovací
schémata

KORTIKOSTEROIDY

- zahajovací dávka ($\cong 0,3$ mg/kg/den)
- poté se dávky postupně snižují až na nejnižší dávku ($\cong 5$ mg/den)

diurnální aplikace, tj. podat celou denní dávku v ranních, nejpozději poledních hodinách

nebo

alternativní aplikace – jeden den dvojnásobná denní dávka, následující den se léčivo nepodává

nebo

intermitentní typ aplikace – léčivo se podává 3 – 4 týdny, poté následuje 2-3 týdenní pauza

„Imunodeviační terapie“ =

ovlivnění funkce Th1 a Th2 lymfocytů

GESTAGENY

2 x 100 mg progesteronu vaginálně

NEJENOM

jako suplementace luteální fáze během spontánních nebo indukovaných cyklů či při prokázané luteální insuficienci

ALE ROVNĚŽ

jako imunomodulátor při prokázané Th1 odpovědi na antigeny trofoblastu, s klinickými projevy opakovaných potratů, do 12.tt.

INHIBITORY PDE

pentoxifylin (Agapurin)

1.týden léčby - iniciální dávka 3x 400 mg nebo 2x 600 mg, v případě nežádoucích účinků (bolesti hlavy, pokles krevního tlaku) lze iniciální dávku snížit na 2x 400 mg.

Při dlouhodobé léčbě a dobré snášenlivosti 1-2x 400 mg.

KYSELINA ACETYLSALICYLOVÁ

50-100 mg/den

opakované spontánní potraty + opakované IVF/ET neúspěchy

V klinické studii Coulamové a kol. stoupl při kontinuální léčbě ASA u výše uvedených skupin nemocných podíl klinicky prokázaných těhotenství („pregnancy rate“) z cca 15% až trojnásobně (na hodnotu 50%) a podíl spontánních abortů v uvedených rizikových skupinách poklesl ze 60% na 15%.

V monoterapii je však efekt ASA nižší než při kombinované léčbě s heparinem a/nebo kortikosteroidy.

PLAZMAFERÉZA

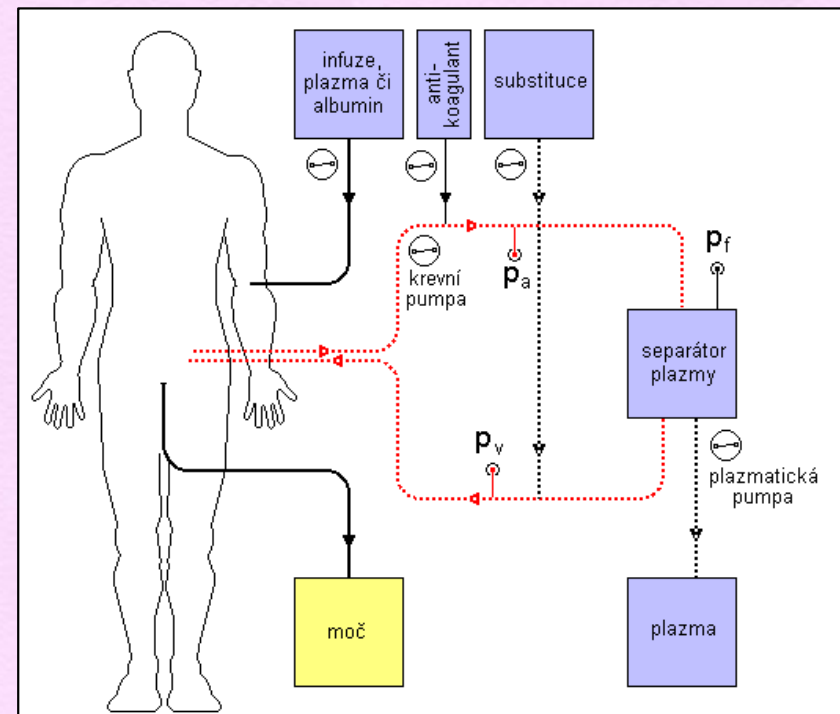
Princip

separace plazmy a její substituce cizí plazmou

Indikace

porucha plodnosti při systémovém autoimunitním onemocnění (SLE, APS)

těžké rezistentní případy, refrakterní na terapii, zvláště spojené s vysokou hypergamaglobulinémií a vysokými cirkulujícími imunokomplexy



PLAZMAFERÉZA

Náklady	USA	ČR
plazmaferéza 5 dnů	3000 – 6000 USD	přímé náklady cca 100 000 Kč + práce
IVIg 150 g	3750 USD	150 000 Kč

Jak postupovat při podezření na imunologickou příčinu poruchy plodnosti páru – praktické rady

1.

Ošetřující lékař vytipuje pacienta/pacientku na základě **anamnézy** (CAVE imunopatologie v rodině, prokázané systémové nebo orgánově specifické autoimunitní onemocnění), **klinického obrazu** (CAVE přidružené únavové stavy, bolesti kloubů a svalů, subfebrilie) a výsledků dosud **provedených vyšetření** se zaměřením na poruchu plodnosti.

Jak postupovat při podezření na imunologickou příčinu poruchy plodnosti páru – praktické rady

2.

Screeningové laboratorní vyšetření:



Anti-ZP

Anti-spermie

APLA

Reprodukční fenotyp

Anti-spermie



Jak postupovat při podezření na imunologickou příčinu poruchy plodnosti páru – praktické rady

3.

V případě pozitivního nálezu odeslat pacientku/pacienta na imunologii.

A young child with a thoughtful expression, hand to mouth, overlaid with a purple rounded rectangle containing text.

**DĚKUJI ZA
POZORNOST.**