



Ghid pentru imunologia reproducerii

Parte din seria de broșuri Ghid de tratament

Notificare importantă:

Informațiile din această broșură nu înlocuiesc informațiile sau sfaturile oferite de medicul dumneavoastră. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să alegeți cel mai bun curs de acțiune pentru dumneavoastră.

© 2024 Europe IVF International s.r.o.

Introducere

Infertilitatea la ambele sexe poate fi cauzată de tulburări ale sistemului imunitar. Există câteva zeci de imunopatologii care pot duce la sterilitate sau infertilitate.

Imunologia reproductivă se ocupă de natura, funcția și dezvoltarea celulelor germinale, cum ar fi sperma și ovulele. Ea se ocupă de interrelațiile sistemului imunitar, în special de dezvoltarea spermatozoizilor și a ovocitelor, de embrion și de legătura acestuia cu mama, precum și de sarcina timpurie și târzie în ceea ce privește diferitele tulburări imunologice ale sarcinii, inclusiv avortul spontan, preeclampsia sau alte complicații la mamă asociate cu o boală subiacentă sau legate de fertilizarea in vitro în sine.

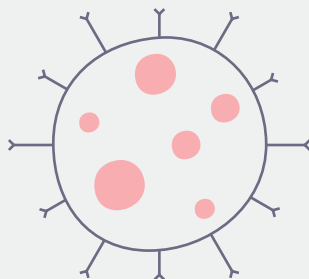
Se estimează că aproximativ 10% dintre cuplurile cu tulburări de fertilitate prezintă un dezechilibru al răspunsurilor lor imunitare.

În FIV, ne concentrăm pe tratarea dezechilibrelor sistemului imunitar la ambii parteneri, care vă pot afecta capacitatea de reproducere, precum și procesul de tratament. Un test imunologic va dezvălui dacă o problemă a sistemului dumneavoastră imunitar este cauza infertilității dumneavoastră. Dacă da, imunologul nostru vă va ajuta să tratați acest dezechilibru pentru a vă maximiza șansele de concepție.

Pentru cine sunt recomandate testele imunologice?

Un test imunologic este indicat:

- după ce alte cauze etiologice ale sterilității sunt excluse sau rezolvate
- după două cicluri de FIV nereușite sau două transferuri de embrioni nereușite
- dacă unul dintre parteneri a fost diagnosticat cu o tulburare imunitară (de exemplu, boală autoimună sistemică, malignitate, boală tiroidiană etc.)



Imunologul utilizează istoricul medical și starea actuală de sănătate a pacientului pentru a planifica testele necesare pentru a descoperi sau a exclude o cauză imunologică a infertilității. După analizarea rezultatelor testelor recomandate, acesta creează un plan de tratament și programează controale pentru a determina efectul tratamentului.



Teste de laborator pentru femei

Sterilitatea

Femeile sterile sunt incapabile să conceapă în mod natural, de aceea căutăm cauza sterilității lor la începutul procesului, adică atunci când sperma și ovulul se întâlnesc; de asemenea, efectuăm teste pentru bolile imunologice de bază și teste de imunitate celulară, monitorizând următoarele:

- ✓ Parametrii de bază, adică nivelul seric al imunoglobulinelor, numărul și tipul de globule albe, hemograma completă, CRP – markeri inflamatori de bază.
- ✓ Anticorpi reproductivi, și anume anticorpi antispermici, anticorpi ovarieni și zona pellucida (învelișul ovocitelor) – testul monitorizează răspunsul împotriva antigenelor reproductive.
- ✓ AMH (hormon anti-müllerian) – cantitatea acestui hormon se corelează cu rezerva ovariană.
- ✓ Autoanticorpi – anticorpi produși împotriva substanțelor formate de propriul organism al unei persoane. Anticorpii antinucleari (ANA) sunt un marker general al bolilor autoimune, anticorpii TPO sunt anticorpi tiroidieni, anticorpii TTG se

găsesc în boala celiacă, iar anticorpii antifosfolipidici sunt îndreptați împotriva componentelor fosfor-grase ale membranelor tale celulare.

- ✓ Activitatea celulelor NK – cultivăm limfocitele NK ale pacientului împreună cu stimularea spermei, o linie celulară trofoblastică și un activator nespecific și monitorizăm expresia markerului de activare CD69 pe suprafața celulelor NK și NKT. Expresia ridicată a markerilor de activare după stimularea spermei sau a trofoblastului indică o reactivitate citotoxică crescută îndreptată împotriva antigenelor partenerului/fetalului și poate afecta succesul concepției sau crește riscul de avort spontan. De asemenea, numărul de celule NK și NKT din sânge nu trebuie să fie prea ridicat.
- ✓ Producția de citokine – cultivăm limfocitele T ale pacientului împreună cu stimularea spermei, o linie de celule trofoblastice și un activator nespecific și monitorizăm cantitatea de citokine din interiorul celulelor. Producția de IL-4 și IL-10 embrioprotectoare este de dorit, în timp ce o cantitate mare de IFN-gamma și TNF-alfa embriotoxice este un semn al citokinelor proinflamatorii care prezintă un risc în sarcină.

Infertilitatea

Infertilitatea este o afecțiune caracterizată prin avorturi spontane repetate. Femeile cu infertilitate rămân însărcinate, dar nu reușesc să ducă la termen și să nască un făt viabil, iar o problemă imunologică poate apărea în orice stadiu al sarcinii.

- ✓ Parametrii de bază, și anume nivelurile serice ale imunoglobulinelor, numărul și tipul de globule albe, hemograma completă, CRP – markeri inflamatori de bază.
- ✓ Autoanticorpi – anticorpi produși împotriva substanțelor formate de propriul organism al unei persoane. Anticorpii antinucleari (ANA) sunt un marker general al bolilor autoimune, în timp ce unii dintre ei (anticorpii ENA) prezintă și un risc pentru dezvoltarea fătului. Anticorpii TPO sunt anticorpi tiroidieni, anticorpii tTG se găsesc în boala celiacă, iar anticorpii antifosfolipidici sunt îndreptați împotriva componentelor fosfor-grase ale membranelor tale celulare.
- ✓ Componentele complementului – complementul este un sistem complex de proteine pasmatice din sânge pe care sistemul imunitar le utilizează pentru a identifica o substanță nocivă și decide cum să elimine această substanță nocivă. Dacă unele componente ale complementului nu funcționează suficient sau corect, sistemul imunitar poate avea o șansă redusă de toleranță imună maternă adecvată. Acest lucru poate duce la avorturi spontane timpurii și târzii, preeclampsie și unele alte complicații ale sarcinii. Complementul pe care îl monitorizăm este lectina legată de mannoză (MBL).

- ✓ AMH (hormon anti-müllerian) – cantitatea acestui hormon se corelează cu rezerva ovariană.
- ✓ Activitatea celulelor NK – cultivăm limfocitele NK ale pacientei împreună cu stimularea spermei, o linie celulară trofoblastică și un activator nespecific și monitorizăm expresia markerului de activare CD69 pe suprafața celulelor NK și NKT. Expresia ridicată a markerilor de activare după stimularea spermei sau a trofoblastului indică o reactivitate citotoxică crescută îndreptată împotriva antigenelor partenerului/fetalului și poate afecta succesul concepției sau crește riscul de avort spontan.
- ✓ Producția de citokine – cultivăm limfocitele T ale pacientului împreună cu stimularea spermei, o linie celulară trofoblastică și un activator nespecific și monitorizăm cantitatea de citokine din interiorul celulelor. Producția de IL-4 și IL-10 embryo-protectoare este de dorit, în timp ce o cantitate mare de IFN-gamma și TNF-alfa embriotoxice este un semn al citokinelor pro-inflamatorii.

Uneori, testele imunologice de reproducere se dovedesc normale, dar suspectăm totuși o cauză imunologică a fertilității. Acest lucru este valabil atât pentru sterilitate, cât și pentru infertilitate. În acest caz, putem efectua teste pe celulele albe din sânge prezente direct în endometru – aceasta se numește imunofenotipare uNK. Într-o anumită etapă a ciclului menstrual, se efectuează o procedură nedureroasă în care se prelevează o mică bucată de mucoasă din cavitatea uterină (aproximativ 1 mm) și apoi se testează celulele albe din sânge, în special celulele NK uterine.

Aceste celule sanguine utile pot fi foarte puține în uter (activare in situ insuficientă) sau pot fi numeroase, dar pot prezenta o activitate "ucigașă" greșită (imunofenotip citotoxic); în plus față de predominanța limfocitelor NK "ucigașe", poate exista și o lipsă de limfocite NK protectoare/embrioprotectoare. Medicul poate utiliza aceste rezultate pentru a adapta imunomodularea terapeutică.

Pentru o viziune cuprinzătoare asupra problemei, este esențial ca și partenerul masculin să se supună unor teste, axate pe o analiză a materialului seminal.



Dr. Karin Černá
Imunologie clinică și alergologie

Teste de laborator pentru bărbați

Prima alegere pentru testele imunologice la bărbați este o analiză a materialului seminal în conformitate cu standardele OMS din 2010. Pentru rezultate exacte, este important să se respecte regulile de bază ale recoltării materialului seminal. Se recomandă abținerea sexuală timp de cel puțin trei până la patru zile înainte de prelevarea probei. Proba se colectează într-un recipient steril. Ejaculatul nu poate fi prelevat dintr-un prezervativ, care conține de obicei substanțe spermicide. Proba trebuie transportată la laborator în termen de 60 de minute, la o temperatură apropiată de cea a corpului.

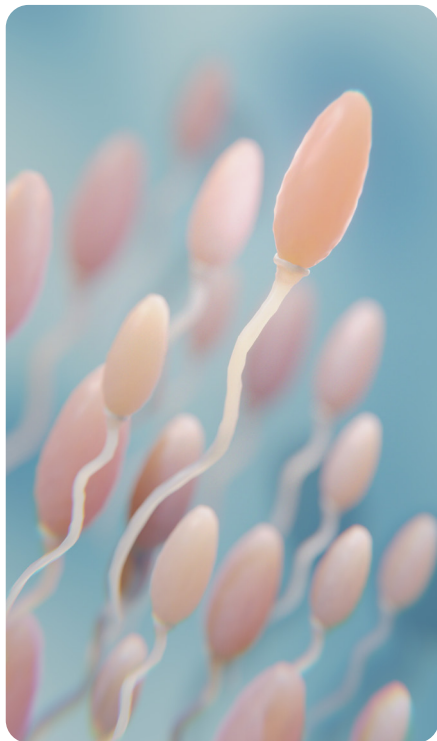
O combinație de microscopie clasică de lumină (motilitate, morfologie) și citometrie în flux este utilizată pentru a determina parametrii de mai sus ai spermei; numărul de spermatozoizi și leucocitele sunt examinate împreună cu vitalitatea spermei. Această metodă verifică, de asemenea, integritatea acrosomului spermatocit și prezența proteinelor intraacrosomale. Acrosomul conține enzimele hialuronidază și acrosină, care descompun membrana exterioară a ovulului, numită zona pellucidă, permițând nucleului haploid al spermatozoidelor să pătrundă în ovul.

Vitalitatea spermei

vitalitatea spermatozoidelor se măsoară cu iodură de propidiu, care pătrunde în membrana perturbată a celulelor moarte și se leagă de ADN. Vitalitatea se calculează ca procent de spermatozoizi vii din numărul total.

Parametrii principali pe care îi evaluăm includ

- ✓ volumul și pH-ul ejaculatului
- ✓ concentrația, motilitatea, morfologia și vitalitatea spermei
- ✓ numărul leucocitelor



Numărătoarea spermatozoizilor și a leucocitelor

Numărătoarea spermatozoizilor și a leucocitelor se bazează pe adăugarea unui standard intern (bile fluorescente cu număr cunoscut) la mostra de ejaculat.

Oligozoospermia este caracterizată de un număr de spermatozoizi mai mic de 15 milioane/ml. Leucocitele din eșantion sunt detectate cu anticorpii anti-CD45 PE-Cy™5. În cazul unui număr crescut de leucocite ($> 1 \times 10^6/\text{ml}$), recomandăm o analiză microbiologică a ejaculatului pentru a exclude o cauză infecțioasă.

Măsurarea integrității acrosomului

Integritatea acrosomului se măsoară cu ajutorul unui test pentru proteina intra-acrosomală (IAP), care este prezentă în acrosom. Dacă acrosomul spermei nu este perturbat, această proteină nu poate fi detectată. În cazul spermatozoizilor cu o membrană distrusă, această proteină este accesibilă și detectată de anticorpii anti-IAP. Valori normale: $< 30\%$ spermă anormală.



Prezența proteinei intra-acrosomale

După întreruperea sau permeabilizarea membranei spermei, proteina intra-acrosomală (IAP) devine accesibilă pentru anticorpii anti-IAP și este detectată. Dacă spermatozoizii nu conțin proteina intraacrosomală, aceasta nu este detectată după permeabilizarea spermatozoizilor cu un anticorp anti-IAP. Valori normale: $> 65\%$ spermatozoizi. Dacă bariera hemo-

testiculară este încălcată (leziune, inflamație, intervenție chirurgicală, tumoare...), celulele imunocompetente ajung la suprafața spermei și se pot forma anticorpii antispermatozoizi. Măsurăm anticorpii antispermatozoizi din clasa IgA și IgG cu un test MAR direct și îi evaluăm la microscop. Constatare normală: $< 50\%$ spermatozoizi mobili cu anticorpi legați de spermă.

Testarea în cazul cuplurilor cu probleme de fertilitate

Testarea imunologică a ambilor parteneri ar trebui să fie o parte integrantă a îngrijirii cuplurilor cu probleme de fertilitate. Se crede că aproximativ 10% din toate cazurile de sterilitate au o cauză imunologică. Tulburările pot apărea atât în imunitatea umorală (mediată de anticorpi), cât și în cea mediată de celule. Bolile imunopatologice sunt adesea ascunse, fără probleme evidente, dar declanșează o reacție inflamatorie în organism, perturbând echilibrul mecanismelor imunitare. Sarcina necesită

toleranța imunologică a fătului de către sistemul imunitar al mamei, deoarece inflamația îl poate afecta.

Scopul testelor imunologice este de a determina cauza dezechilibrului și apoi de a-l trata și restabili corespunzător. Fără un tratament imunologic suficient, pe termen lung și direcționat, tratamentul FIV eșuează în mod repetat, partenerii devin stresați și sănătatea lor continuă să se deterioreze.

Grup țintă pentru tratament

- ✓ Cupluri (în special peste 35 de ani) care nu au conceput după un an de relații sexuale regulate neprotejate.
- ✓ Cupluri care nu au reușit să conceapă după unul, două sau mai multe cicluri de FIV (factorul vârstă este important).
- ✓ Pacienți care au suferit două sau mai multe avorturi spontane (factorul vârstă trebuie luat în considerare, în special în cazul femeilor).
- ✓ Pacientele care au experimentat un avort spontan tardiv, cu antecedente de preeclampsie, sindrom HELLP sau alte complicații ale sarcinii cu o posibilă tulburare imunitară.
- ✓ Cupluri cu o boală autoimună, o boală oncologică sau alt diagnostic de bază grav.
- ✓ Înainte de crioconservarea spermei sau a ovulelor din cauza unui diagnostic oncologic grav și înainte de proceduri medicale (chirurgie, chimioterapie).

Imunoterapia - imunointervenția

Termenul de imunointervenție se referă la modularea artificială și ținută a răspunsurilor imune ale organismului. Terapia imunointervențională include imunosupresia (suprimă răspunsul imun), imunosubstituția (suplimentează componentele lipsă ale imunității), imunonormalizarea și imunomodularea (afectează doar anumite procese în reacțiile imunitare).

Imunointervenția pentru cauzele imunologice ale infertilității s-a dezvoltat rapid în ultimii ani. Armamentariul nostru medical include în prezent corticosteroizi,

antimalarie, tiopurine, inhibitori de fosfodiesterază, antiagregante, intralipide, imunoglobuline polispecifice și multe altele.

Urmăm recomandările Societății Europene de Imunologie a Reproducerii (ESRI) și ale Societății Internaționale de Imunologie a Reproducerii (ISIR) în pregătirea procedurilor de tratament. În Republica Cehă, suntem, de asemenea, membri ai Societății cehă de alergii și imunologie clinică din cadrul Asociației medicale cehă J.E. Purkyně.



Pe site-ul www.europeivf.com/ro veți găsi o gamă de informații adaptate la diferitele etape ale călătoriei unui cuplu.

Sunteți gata să faceți primul pas?

Dacă sunteți gata, rezervați-vă prima programare la clinica noastră. Coordonatorii noștri vă pot oferi programări în persoană, telefonice sau video. Suntem disponibili în timpul programului normal de lucru, dacă solicitați, la o oră care se potrivește preferințelor dvs.

Rezervați o consultație cu unul dintre specialiștii noștri în fertilitate



Europe IVF International s.r.o.
www.europeivf.com/ro
info@europeivf.com
+420 257 225 751

Dacă nu sunteți sigur de ceva, întrebați-ne.



You dream. We care.

**În fiecare zi o
femeie află că este
însărcinată după
un tratament la noi.**

**Datorită muncii
excelente a echipei
noastre, facem
o femeie fericită
în fiecare zi.**

Europe IVF International s.r.o.
www.europeivf.com/ro
info@europeivf.com
+420 257 225 751