

## IMMUNOLOGICZNE ASPEKTY ZABURZEŃ PŁODNOŚCI MĘŻCZYZNY

*Tadeusz Rucki*

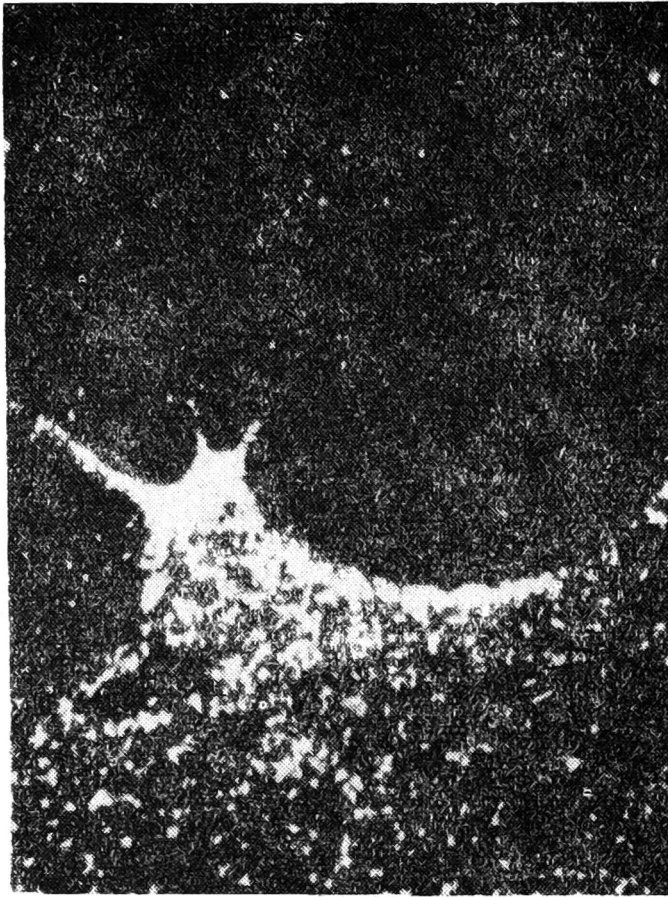
Zakład Andrologii i Seminologii Instytutu Ginekologii i Położnictwa AM w Poznaniu  
Dyrektor Instytutu: prof. dr med. Witold Michałkiewicz

Teoretyczne i doświadczalne podstawy immunologicznych zaburzeń płodności zostały stworzone przed 70 laty przez Miecznikowa i Landsteina, którzy w doświadczeniach na zwierzętach wykazali immunogenność nasienia i wyciągów z jądra.

Pierwsze kliniczne spostrzeżenia dotyczące zaburzeń płodności mężczyzny pochodzą z przed 20 laty, kiedy to Wilson i Rühmke, niezależnie od siebie, badając nasienie nieplodnych mężczyzn spostrzegli aglutynację plemników. Spostrzeżenia te zapoczątkowały szereg badań tak doświadczalnych, jak i klinicznych, nad zaburzeniami płodności o charakterze immunologicznym. W zasadzie immunologiczne zaburzenia płodności sprowadzają się do dwóch grup zjawisk: autoimmunizacji mężczyzny własnymi plemnikami i immunizacji kobiety plemnikami partnera męskiego. U kobiet najbardziej uchwytnym klinicznie momentem zaburzeń na tym tle jest obniżona zdolność przenikania plemników przez śluz szyjkowy w okresie jajeczkowania (rys. 1).

Dotychczas uważano, że wśród małżeństw nieplodnych zaburzenia o charakterze immunologicznym stanowią przyczynowo około 15 procent. Zastosowanie nowszych metod badawczych pozwoliło na wykazanie, że w znacznie większym odsetku (u około 25% badanych) zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, można wykazać krążące przeciwciała przeciwplemnikowe.

Efekt działania przeciwciał przeciwplemnikowych nie zawsze jednak jest tak łatwo dostrzegalny, jak w przypadku spermaglutynacji, czy też zaburzeń penetracji plemników przez śluz szyjkowy. Aczkolwiek w ostatnich latach poczyniono ogromny postęp w badaniach nad immunoreprodukcją, to jednak sądzi się, że daleko większe znaczenie w zaburzeniach płodności posiadają te przeciwciała, których dotąd nie można było wy-



Rys. 1. Test penetracji plemników (ujemny) — skupianie się plemników na granicy śluzu szyjkowego (mikrofotografia z preparatu bezpośredniego w ciemnym polu widzenia)

kazać za pomocą stosowanych metod, a które znoszą jedynie zdolność plemników do zapłodnienia. Z etiologicznego punktu widzenia immunologiczne zaburzenia płodności mężczyzn (IMZPM) zaliczyć można do chorób z nadwrażliwości, których podstawowym zjawiskiem jest reakcja antygen—przeciwciało. Biorąc pod uwagę różnice między antygenami (antygeny jądra, plemników, płynu nasiennego), przeciwciałami oraz różnice, jakie występują w reakcjach antygen—przeciwciało *in vitro*, można zrozumieć, że reakcje tkankowe czy humoralne nie są jednorodne. Obraz kliniczny IMZPM wykazuje również ogromne zróżnicowanie. Nie zawsze mamy do czynienia z niepłodnością, czasem tylko z ograniczeniem płodności w większym lub mniejszym stopniu lub też z *infertilitas*.

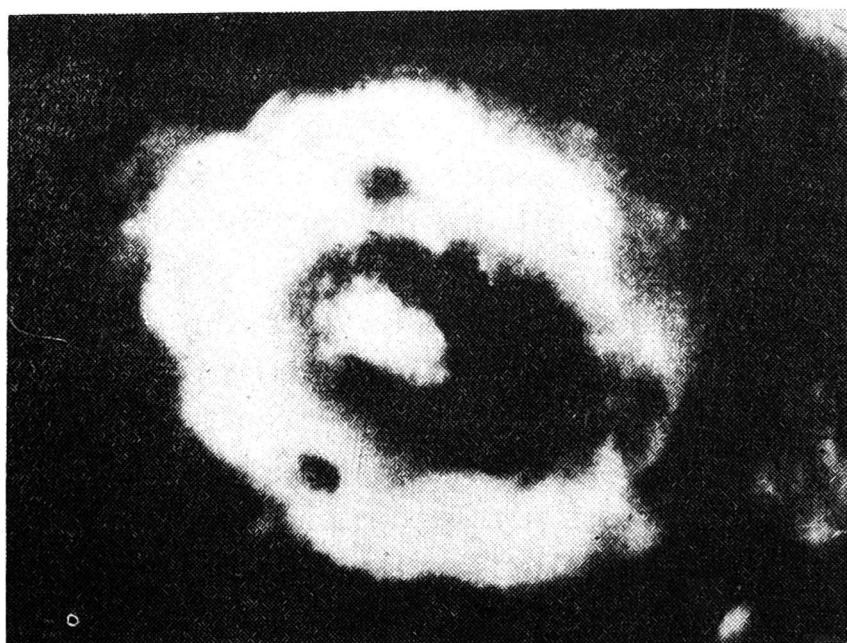
Fizjologiczno-morfologiczne właściwości żeńskiego układu płciowego umożliwiają kontakt antygenów nasienia z komórkami immunokompetentnymi. Powstające w wyniku immunizacji przeciwciała mogą prowadzić do aglutynacji, immobilizacji, cytolizy czy dekapacytacji plemników. Nasienie może być także, choć rzadko, przyczyną burzliwego odczynu anafilaktycznego u partnerki seksualnej, zaburzeń w procesie impregnacji lub późniejszym rozwoju płodu.

Zjawiska związane z nadwrażliwością są niezmiernie złożone, a ich ścisły podział nastrocza niemałe trudności. W klasycznych podziałach

chorób w nadwrażliwości jedynie aspermatogeneza została ujęta w grupie dróg autoagresyjnych (Hops.). Natomiast w klinice andrologicznej spotyka się co najmniej kilka różnych jednostek chorobowych, u podłoża których leżą zjawiska immunologiczne o odmiennym patomechanizmie.

Najbardziej drastyczną formą IMZPM jest całkowite lub częściowe zniszczenie nabłonka plemnikotwórczego (*aspermatogenesis, autoimmunorchitis, AIO*). Patomechanizm AIO nie został całkowicie wyjaśniony. Przypuszcza się, że przeciwplemnikowe przeciwciała cytotoksyczne biorą udział w uszkodzeniu nabłonka plemnikotwórczego, a komórkowa reakcja immunologiczna umożliwia kontakt przeciwciał z tzw. *target cells*. Materiałem antygenowym mają być składniki akrosomu, a także składniki błon komórkowych [3, 8, 9], czynnikami sprzyjającymi — stany zapalne jądra lub patologiczny *reflaks z rete testis* do kanalików krętych jądra. Mancini przeprowadził immunizację u kilku mężczyzn (chorych z rakiem gruczołu krokowego) wyciągami z jądra. Po 2 do 4 miesiącach stwierdził typowy obraz AIO. Zmiany wsteczne w jądrze przebiegały bez jakichkolwiek objawów klinicznych.

W badaniach histologicznych stwierdził obraz zbliżony do znanego zespołu „samyh komórek Sertoliego”. W naszych badaniach nad immunologicznie uwarunkowanymi zmianami w jądrze [6] stwierdziliśmy nieco odmienny obraz histologiczny. W większości kanalików stwierdziliśmy redukcję nabłonka plemnikotwórczego. W świetle kanalików były liczne złuszczone elementy poronne, a wśród nich wielojądrzaste komórki z zasadochłonną cytoplazmą. Błona graniczna była nieznacznie pogrubiała. W badaniu metodą pośredniej fluorescencji stwierdziliśmy intensywne świecenie nabłonka kanalików i elementów poronnych (rys. 2).



Rys. 2. Fluorescencja w obrębie nabłonka plemnikotwórczego (metoda fluorescencji pośredniej)

Wydaje się, że przebieg AIO jest wielofazowy i nie zawsze dochodzi do całkowitego uszkodzenia wszystkich kanalików jądra. Uszkodzenie jądra w przebiegu powikłań po zapaleniu przyusznicy (*mumpsorchitis*) ma mieć podobne podłoże [1, 3, 9].

Ziarniniakowe zapalenie jądra (*orchitis granulomatosa*) oraz najądrza (*epididymitis granulomatosa*) jest prawdopodobnie o zbliżonej etiopato-genezie, aczkolwiek występuje najczęściej jednostronnie. Ziarniniaki składają się głównie z makrofagów, limfocytów oraz komórek plazmatycznych. W naczyniach chłonnych i krwionośnych, a także w podścielisku spostrzega się plemniki. Czynnikiem warunkującym wydostanie się plemników do otoczenia i wyzwalającym proces immunologiczny jest m. in. nagłe wzmożenie ciśnienia w drogach nasiennych lub uraz [1].

Do rzadziej rozpoznawanych stanów patologicznych w obrębie najądrza należy *epididymitis sympathica vel erotica*. Chodzi tu mianowicie o nagłe bolesne zgrubienie, zwykle prawego najądrza, w wyniku podnie-cenia płciowego bez następującej po nim ejakulacji, a które cofa się samoistnie.

Przy powtarzających się sytuacjach tego typu lub zaistnieniu dodatkowych okoliczności może dojść do pojawienia się przeciwciał przeciwplemnikowych. Nie wyjaśniono dotychczas także, czy *epididymitis eosinophilica* jest tylko pewnym etapem tego procesu, czy też inną formą odczynu immunologicznego w obrębie najądrza. Ze względu na obecność licznych eozynofiliów w podścielisku można by sądzić, że odpowiedź antygenowa ma charakter typu wczesnego.

Jedną z postaci pośrednich lub też jednym z etapów dynamicznie rozwijających się IMZPM może być spostrzegana przez nas względna niedrożność dróg nasiennych (*occlusio spuria ductus deferentis e immunisatione*). W czasie badań diagnostycznych u jednego z pacjentów z aspermią stwierdziliśmy prawidłowy okres jądra oraz prawidłową drożność dróg nasiennych w badaniach radiograficznych. W badaniu kontrolnym po 3 tygodniach stwierdzono oligospermie z masywną aglutynacją plemników. W następnych badaniach kontrolnych ponownie wystąpiła aspermia.

W przebiegu zmian zapalnych dodatkowych gruczołów płciowych (*prostato-vesiculitis*) dochodzi nieraz do autoimmunizacji, pojawienia się w surowicy krwi spermaglutynin i przeciwciał spermotoksycznych. U niektórych pacjentów z zapaleniem gruczołu krokowego stwierdzono także przeciwciała przeciw kwaśnej fosfatazie [6].

Antygenowe właściwości płynu nasiennego były przedmiotem licznych badań. Wyodrębniono 16 frakcji antygenowych, z których 7 było identycznych z surowicą krwi. Antygeny płynu nasiennego pochodzą głównie z pęcherzyków nasiennych (4-5 frakcji) i gruczołu krokowego (2-3 frakcji). Li i Beling [6] donieśli ostatnio o doświadczalnie uzyska-

nych przeciwciałach przeciw płynowi nasiennemu, immobilizujących plemniki ludzkie. Wyodrębnione dwa specyficzne antygeny wysoce immunogenne ( $E_1$  i  $E_2$ ), oprócz laktoferryiny uprzednio odkrytej [7], wchodzi w skład tzw. antygenów opłaszczających (*spermcoatingantigen* SCA) plemniki.

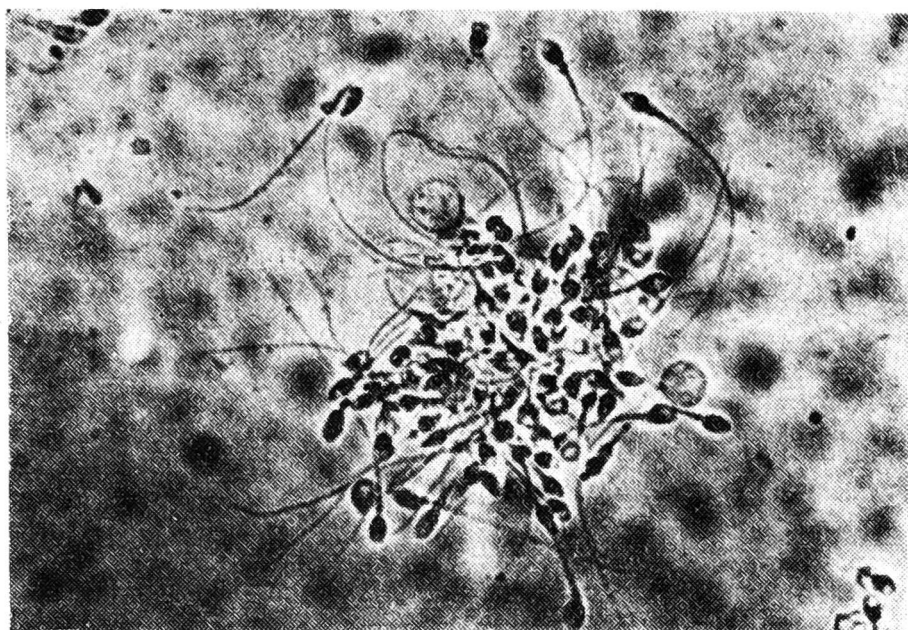
Immunologiczną podstawą zaburzeń płodności męskiej mogą być nie tylko uszkodzenie spermatogenezy, zmiany w drogach nasiennych, lecz także zmiany patologiczne płynu nasiennego. Te trzy procesy mogą rozwijać się niezależnie od siebie lub w powiązaniu ze sobą. Oligo- lub aspermia może być odzwierciedleniem immunologicznej destrukcji nabłonka plemnikotwórczego albo zahamowania spermatogenezy. Hipokinestia, nekrospermia lub aglutynacja plemników natomiast przeważnie zależne są od reakcji uczuleniowych, zapoczątkowanych w dodatkowych gruczołach płciowych lub w drogach nasiennych.

W powstawaniu procesów immunizacyjnych przypisuje się największe znaczenie stanom zapalnym w obrębie męskiego narządu płciowego, a także urazom. Pojawienie się przeciwciał przeciwplemnikowych spostrzegano po biopsji jądra, po herniotomii, skręcie jądra, sprowadzeniu jądra, w przebiegu *epididymitis*, *orchitis*, *prostatitis*, a także *pyelonephritis* i *tbc. pulmonum* [1, 3, 8, 9, 10]. W warunkach naturalnych rolę andjuwanta, stymulującego immunizację, odgrywać ma zakażenie bakteryjne lub wirusowe, a także własne białka, które uległy zmianom w wyniku procesu denaturacji lub destrukcji.

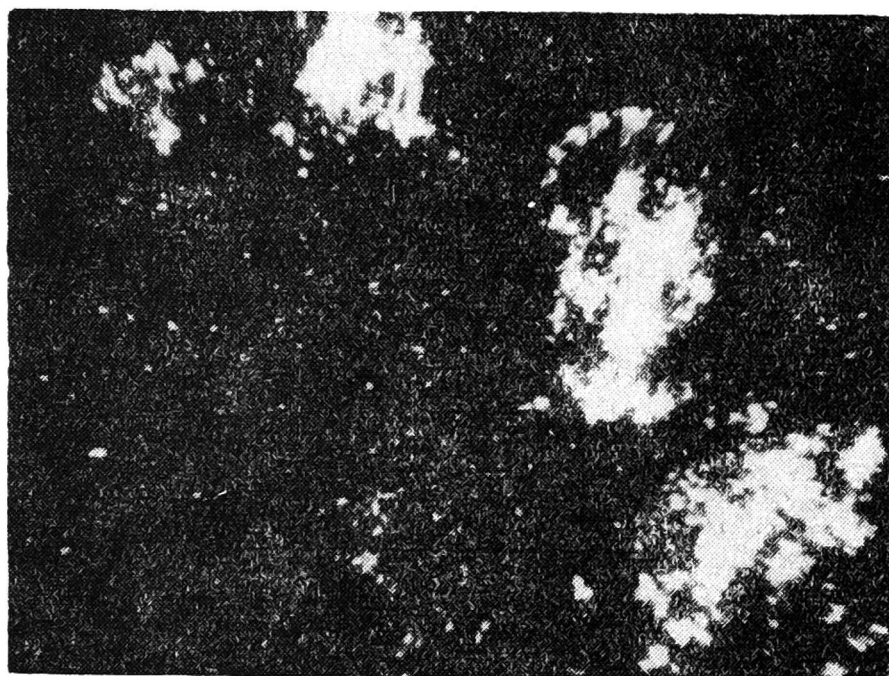
W warunkach doświadczalnych nie zawsze dochodzi do wytworzenia przeciwciał, ponadto poziom przeciwciał w tych samych warunkach osiąga różne miano. Podobnie, w badaniach klinicznych poszczególnych pacjentów, spotyka się różny stopień nasilenia procesu immunizacyjnego. Wydaje się, że w powstawaniu IMZPM pewną rolę odgrywać mogą predyspozycje rodzinne czy też dziedziczne.

Obraz nasienia w IMZPM może wykazywać, jak już wspomniano, cały wachlarz odchyłeń — od aspermii poprzez oligospermie, astenospermie do najbardziej klasycznego obrazu spermaglutynacji. Fakty te mogą sugerować, że istnieją indywidualne różnice w odpowiedzi immunologicznej na autoantygeny. Aglutynacja plemników jest jednak objawem wieloprzyczynowym. Niektóre związki chemiczne, m.in. sterydy, jak również bakterie czy myxowirusy mogą wywoływać aglutynację plemników.

Aglutynacja plemników w nasieniu i w surowicy tych pacjentów przyjmować może różne formy: aglutynacja „główka do główki”, „witka do witki”, „końcami witek” oraz aglutynacja mieszana (rys. 3, 4). Nie wykazano ścisłej korelacji między stopniem aglutynacji, poziomem przeciwciał a płodnością. Rühmke w serii badań kontrolnych 237 pacjentów



Rys. 3. Aglutynacja plemników — mieszana (mikrofotografia z preparatu bezpośredniego)



Rys. 4. Aglutynacja plemników — liczne skupiska aglutynacji (mikrofotografia w ciemnym polu widzenia)

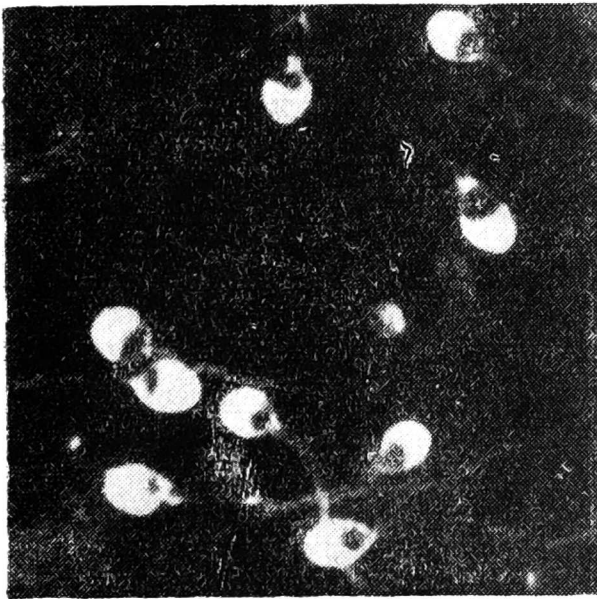
z obecnością spermaglutynin, badanych po kilkunastu latach, stwierdził, że 36 zostało ojcami.

Przeciwciała aglutynujące i immobilizujące należą do przeciwciał krążących, ściślej biorąc, należą do IgM, IgG i IgA, a także częściowo do *beta*-globulin. Przeciwciała przeciwwądrowe natomiast związane są z komórką i można je przenieść biernie tylko z homogenatem węzłów chłonnych. Decydujące znaczenie w zaburzeniach płodności pochodzenia immunologicznego przypisuje się jednak IgA [3].

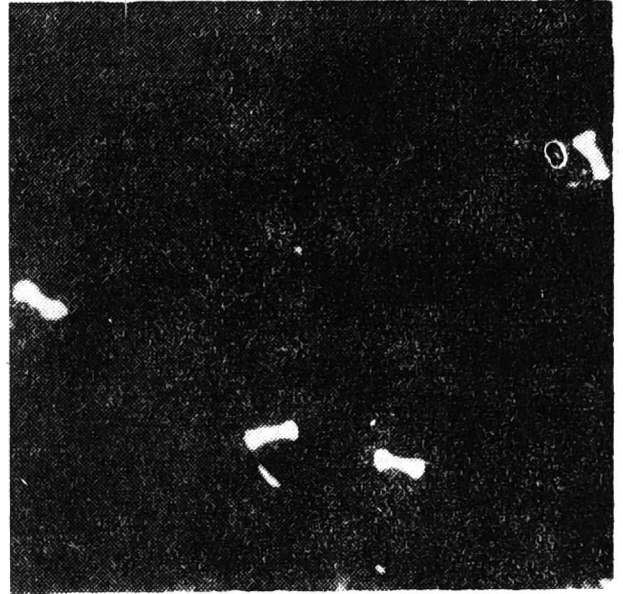
W diagnostyce IMZPM najlepsze wyniki uzyskuje się, stosując równocześnie kilka testów. Jako testy screeningowe mogą służyć: test mikro-

spermaglutynacji, test cytotoksyczny i immunofluorescencja pośrednia. Dynamikę natomiast procesu immunologicznego najlepiej oceniać, określając ilościowo poziom immunoglobulin sekrecyjnych i surowicy krwi.

Stosując technikę immunofluorescencji pośredniej spostrzega się różną lokalizację odczynu fluorescencyjnego — na obszarze przedniej części główki (rys. 4), w obrębie segmentu poprzecznego (rys. 5) całej główki lub tylko wstawki. Natomiast w diagnostyce niepłodności małżeńskiej



Rys. 5. Fluorescencja w obrębie akrosomu główki plemnika (metoda fluorescencji pośredniej)



Rys. 6. Fluorescencja w obrębie segmentu poprzecznego plemnika (metoda fluorescencji pośredniej)

poszerzenie metod o test podwójnej immunodyfuzji, określenie dynamiki eozynofilii oraz indeks histaminopeksji oddaje cenne usługi.

Z punktu widzenia profilaktyki IMZPM niezmiernie istotną sprawą jest wczesne rozpoznawanie i leczenie zmian zapalnych w obrębie męskiego narządu płciowego, a także sanacja odległych ognisk zapalnych, które w pewnych okolicznościach mogą spełniać rolę adjuwanta.

Nie mniejsze znaczenie, naszym zdaniem, jako czynniki sprzyjające mogą odgrywać pewne formy współżycia seksualnego, a mianowicie: *coitus interruptus*, *coitus modo Carezza*, *abusus sexualis*, a także *excitatio sexualis sine ejaculatione*. W czasie zbierania wywiadu u pacjentów z obecnością spermaglutynin niejednokrotnie mogliśmy ustalić jedną z wymienionych form realizacji popędu seksualnego.

Wszystkie dotychczasowe usiłowania przyczynowego leczenia IMZP nie spełniły pokładanych w nich nadziei. Podawanie ACTH i kortykoidów przez dłuższy czas nie doprowadziło do istotnego obniżenia przeciwciał przeciwplemnikowych. Depresja nabłonka plemnikotwórczego za pomocą dużych dawek testosteronu prowadzi do znanego zjawiska, „echa” z azoospermia. U niektórych tylko mężczyzn obniżyło się miano przeciwciał

w płynie nasiennym, natomiast w surowicy krwi nie uległo ono istotnym odchyleniom. Po odstawieniu leku doszło do normalizacji obrazu nasienia, podniosło się także miano spermaglutynin. W wyniku takiego leczenia tylko kilku mężczyzn zostało ojcami.

W jakim stopniu takie leki immunosupresyjne jak: imuran czy cyklofosfamid, a także surowica antylimfocytarna znajdują zastosowanie w terapii IMZP, będzie można rozstrzygnąć dopiero w wyniku dalszych badań.

IMZPM nie można rozpatrywać w oderwaniu od podobnych zjawisk u kobiety. W postępowaniu leczniczym u kobiet znacznie łatwiej można spełnić jeden z postulatów właściwego leczenia chorób z nadwrażliwości, a mianowicie hyposensibilizację przez unikanie kontaktu z antygenem [3, 10]. Stosowanie przez dłuższy okres *coitus condomatus* rzeczywiście prowadzi do obniżenia miana przeciwciał przeciwplemnikowych, a nieraz — do ciąży.

Znaczenie i patogenetyczna rola wykrywalnych przeciwciał przeciwnasiennych zarówno krążących, jak i związanych z komórką w zaburzeniach płodności, nie została jeszcze dostatecznie wyjaśniona. Ponadto, ich obecność w niektórych nie wyjaśnionych przypadkach niepłodności wskazuje, że niekoniecznie są one swoiście odpowiedzialne za patologiczny stan, a są tylko odzwierciedleniem zawiłego procesu immunologicznego.

Aby wyjaśnić znaczenie czynników immunologicznych i ich przyczynowy związek z zaburzeniami płodności u mężczyzn, jak i u kobiet, konieczne są dalsze badania doświadczalne i kliniczne w tej dziedzinie.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Bandhauer K.: Allergie u. Immunologie, 18, 125, 1972.
2. Fjällbrant B.: Acta obst. Gynec. Scand., 48, 131, 1969.
3. Günter E.: Der Hausarzt, 20, 433, 1969.
4. Hjört T., K. B. Hansen: Clin. exp. Immunol., 3, 9, 1971.
5. Hops H. C.: Choroby nadwrażliwości, w „Patologia”, W. A. D. Anderson. PZWL, 1966.
6. Li T. S., C. G. Beling: Fert. Steril., 24, 134, 1973.
7. Mancini R. E. i wsp.: J. Clin. Endocr. Metab., 25, 859, 1965.
8. Michałkiewicz W., Miętkiewski K., Rucki T., Warchoł J. B.: Folia histoch. 9, 277, 1971.
9. Rühmke P.: Andrologie, 4, 191, 1972.
10. Rühmke P. i wsp.: Proc. Sec. Int. Congr. on Immunol. of Reprod. Varna, 1971.



*Тадеуш Руцки*

## ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРУШЕНИЙ ПЛОДОВИТОСТИ МУЖЧИНЫ

### Резюме

Нарушения плодовитости иммунологического характера можно, в общем, свести к двум группам явлений: с одной стороны к иммунизации мужчины собственными сперматозоидами, а с другой к иммунизации женщины сперматозоидами ее мужского партнера.

Проведенные до сих пор исследования подтверждают существование аутоиммунизационных процессов, ведущих к нарушениям плодовитости мужчины. Специфические антигены, такие как сперматозоиды, семенная жидкость и ткань семенника, были идентифицированы, а в модельном опыте были получены антитела, клиническое действие которых проявляется различным образом. Антитела носят характер гормональных или клеточных. Как специфическая иммунологическая реакция наблюдается дегенерация спермообразующей оболочки семенника. У мужчин с иммунологическим нарушением плодовитости (инпм) можно установить четкое, более или менее сильное задержание сперматогенеза или движения сперматозоидов. Появлению противосперматозоидных антител сопутствуется часто нарушением транспорта семени вызванного морфологическими изменениями в паренхиме семенника или в семяиспускающих трактах.

Предметом настоящего сообщения является обзор проведенных до сих пор иммунологических исследований касающихся нарушений плодовитости мужчины. Особое внимание уделяется при этом клиническо-практическим аспектам, в частности:

1. Спермагглютинирующие антитела, как наиболее частая форма нарушений плодовитости мужчины.
2. Клиника иммунологических нарушений плодовитости мужчины (инпм).
3. Морфологические детерминанты инпм в картине семени.
4. Диагностические методы инпм и конфронтация „скрининговых” тестов.
5. Пределы и возможности терапии инпм.

На основании результатов исследований разных модельных схем рассматриваются возможности специфической ингибиции явлений иммунологической реакции и перспектив профилактических мероприятий по отношению к процессу автоагрессии в области мужской гонады.

На базе инпм выделяется значение углубления местных систем образования антител в шейковой слизи. Это может н. пр. иметь значение в нарушениях процесса приобретения сперматозоидами полной способности к оплодотворению (капацитации).

*Tadeusz Rucki*

## IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF FERTILITY DISTURBANCES OF MAN

### Summary

Fertility disturbances of immunological origin are represented in principle by both autoimmunization of the male towards his own antigen and by the immunization of the female towards the spermatozoa of her masculine partner. The immunolo-

gical basis of the male sterility could be related to alteration of spermatogenesis, disturbances in spermtransport or with an impairment of the semen plasma formation. The three phenomena may develop independently or with some connection between them. The agglutinating and/or immobilizing antibodies may be a cause of interfertility when present in semen plasma, where they prevent the spermatozoa from penetrating the cervical mucus.

Several screening tests and other specific methods of analysis for demonstrating the presence of antibodies against spermatozoa should be used. At present the therapeutic possibility proved to be unsatisfactory. Much more experimental and clinical work is needed to justify the emphasis put on the immunological factors, causally related to male or female infertility.

*Dr med. Tadeusz Rucki*  
*Instytut Ginekologii i Płodnictwa*  
*Zakład Andrologii i Seminologii*  
*AM Poznań, ul. Polna 33*