



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1997; 43 (2) : 93-95

CONTRIBUCIONES ESPECIALES

Inmunología del embarazo

CARMEN TORRES

El embarazo es una condición inmunológica, en la que el feto actúa como un injerto semialogénico y expresará antígenos heredados del padre, los que al ser reconocidos como "no propios por la madre" deberían generar una respuesta inmune de rechazo. Sin embargo en condiciones normales este hecho no se da, y la madre no rechaza al feto.

Desde el punto de vista inmunológico, el desarrollo del complejo campo de los trasplantes de órganos y tejidos ha conducido a la permanente búsqueda de alternativas encaminadas a lograr la mayor tolerancia de los injertos; ello ha permitido voltear la mirada hacia el apasionante fenómeno del embarazo y el misterio de la falta de rechazo. Esto a su vez guía a la investigación de los mecanismos que expliquen cómo el feto logra sortear al sistema inmunitario para obtener su supervivencia.

Experimentalmente, los diferentes estudios han podido dilucidar que la localización anatómica del feto es determinante para la no presentación de rechazo, basándose para ello en las siguientes consideraciones:

1. Los blastocistos fetales alogénicos, que carecen de genes maternos, se desarrollan normalmente, tanto en una madre gestante como en una pseudogestante. Esto demuestra que ni los genes maternos, ni los paternos son necesarios Para la supervivencia del feto.
2. La inmunización de la madre con células que expresen antígenos del padre, no afecta el desarrollo del feto ni de la placenta.
3. La gestante es capaz de reconocer y rechazar a los injertos fetales, aún cuando sean singénicos, si estos son colocados fuera del útero.
4. Los linfocitos obtenidos de la decidua de pacientes abortadoras habituales proliferan cuando se les enfrenta con antígenos paternos, además se evidencia su capacidad citotóxica contra diferentes tejidos, a excepción del trofoblasto.
5. En ratones, la preincubación de células citotóxicas con células trofoblásticas determina una inhibición de la actividad citotóxica.

Con estas premisas, la atención y por consiguiente los avances científicos se han centrado en el análisis de la región de contacto entre la madre y el feto, y en los fenómenos inmunológicos que allí ocurren.

Rol de la decidua

Realizada la fecundación del óvulo, y aún antes de su implantación, empiezan a producirse cambios a nivel del epitelio uterino, de las glándulas y del tejido conectivo, cambios que permanecen durante el embarazo y que si bien tienen como función el lograr una adecuada nutrición del embrión, segregar hormonas y proteínas, también segregan otras moléculas encargadas de impedir la invasión trofoblástica.

A este proceso se le conoce como decidualización y tiene como resultado la constitución de una barrera inmunológica, denominada decidua, que frena la respuesta inmune y que va a proteger a la placenta fetal del rechazo materno.



La respuesta inmune durante el embarazo y el fenómeno de rechazo

El rechazo es un evento inmunológico normal, condicionado por una potente respuesta del aparato inmunológico ante el ingreso de elementos que le son extraños. Las células portadoras de antígenos de histocompatibilidad (HLA) que ingresan a un organismo son reconocidas como "no propias" y generan una respuesta de inmunidad celular que será mediada por una mezcla de células citotóxicas con especificidad antigénica, macrófagos, células asesinas naturales (natural killer: NK), interleuquinas, y otras.

Durante el embarazo, los antígenos de histocompatibilidad del feto son presentados a la madre, pero si bien no se evidencia desarrollo de células citotóxicas o de sus precursores, se produce una respuesta en base a los anticuerpos linfocitos T-dependientes, que es benéfica para el mantenimiento del feto.

Zona de implante uterino

En la zona de implante uterino se ha logrado estudiar dos poblaciones de células supresoras, a las que se les atribuye relación directa en el proceso de transformación del trofoblasto en un ambiente adecuado para el bienestar del feto:

1. Célula supresora productora de prostaglandina E₂(PgE₂):
El mecanismo de acción de la prostaglandina E₂ consiste en disminuir la expresión de la interleuquina-2 (IL-2) en las células CD4, lo que condiciona un bloqueo para la adecuada iniciación y expresión de la respuesta inmune citotóxica.
2. Células supresoras antígeno específicas:
Se ha podido determinar la existencia de un grupo de células caracterizadas por ser no específicas para antígenos y por no estar restringidas para el sistema HLA. Asimismo se ha observado que su presencia es significativa en los embarazos normales y que no se encuentran en pacientes con abortos.

Expresión antigénica del trofoblasto

1. Las células del sincicio y citotrofoblasto vellosos no expresan moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC).
2. El citotrofoblasto extraveloso expresa antígenos HLA-1.
3. Las células trofoblásticas pueden expresar sólo una molécula no polimórfica similar a HLA-I, que corresponde a un gen no clásico de éste, y al HLA-G. Siendo no polimórfico, su presencia no comprometería el bienestar del feto.
4. Los antígenos HLA-II pueden hallarse en el estroma de las vellosidades y en el tejido conectivo, por debajo del epitelio amniótico. El corion los separa de las células T maternas, haciendo imposible la activación de una respuesta citotóxica.
5. El trofoblasto expresa niveles elevados de moléculas que bloquean la activación de complemento, mediada por anticuerpos unidos a través del fragmento FC; de ellas, el DAF (CD55) y el MCP (CD46), se expresan en la superficie del sinciotrofoblasto. Estas moléculas se encuentran desde el primer trimestre y persisten hasta el final del embarazo.
6. Receptor para la transferrina: Se expresa en alta dosis en el sinciotrofoblasto. La unión de la transferrina a su receptor puede también bloquear la proliferación linfocitaria a nivel del espacio interveloso.
7. Receptor para el factor de crecimiento-β. El factor de crecimiento se une a su receptor y promueve el crecimiento y proliferación del trofoblasto. Puede reclutar subpoblaciones linfocitarias, inducir la secreción de interleuquinas y factores de crecimiento en la interfase materno-fetal.
8. El sistema TLX (Trophoblast-leukocyte), constituido por un conjunto de antígenos que se expresan en la superficie del trofoblasto y que también se les detecta en los leucocitos de sangre periférica. Sus características bioquímicas no están bien definidas, pero su distribución celular y los grados de variación individual sugieren que el TLX y el MCP, representarían a una misma estructura.

Actualmente se postula que la coexistencia inmunológica del binomio madre-feto depende de una adecuada respuesta inmune contra este sistema.

Durante la pre y post implantación hay una pérdida de expresión de los antígenos HLA-I, aumento en la expresión de antígenos TLX y de receptores para la transferrina. Estos hechos pueden constituir eventos importantes en la madre, para lograr la sobrevivencia del feto.



Formación de anticuerpos durante el embarazo

1. Anticuerpos citotóxicos anti-HLA I y/o II: Se les detecta con una frecuencia de alrededor del 20% de los casos. Esta respuesta va en aumento de acuerdo al número de embarazos y no guarda relación con el éxito o fracaso de los mismos.
2. Anticuerpos anti-TLX: Se detectan en todas las gestantes desde etapas muy tempranas del embarazo. Son de tipo IgG. No son citotóxicos. Se les pueden medir en el suero de la madre o eluirse de la placenta. No son específicos para los antígenos paternos (no reaccionan con antígenos HLA o de grupo sanguíneo). Su presencia se asocia con un embarazo exitoso. Se postula que proveen protección inmunológica al trofoblasto. Están ausentes en mujeres con abortos habituales o con toxemia gravídica.
3. Anticuerpos bloqueantes: Son desarrollados en casi todas las mujeres embarazadas. Al igual que en los anteriores están ausentes en las mujeres con abortos habituales o toxémicas. Ejercen efecto protector del embarazo. El mecanismo de bloqueo puede ser:
 - a. Bloqueo del aloantígeno expresado en la célula estimuladora (feto).
 - b. Bloqueo específico del receptor T del linfocito materno, que reconoce al antígeno (anticuerpos antiidiotípicos).

En el laboratorio este mecanismo se evidencia mediante la realización de un cultivo mixto linfocitario entre la madre y el padre, al que se le adiciona suero materno obtenido durante el embarazo, dando como resultado una supresión de la reactividad a los antígenos paternos. Asimismo, se podrá demostrar la reversión de esta inhibición al adicionar IL-2 al cultivo.

Implicancia del polimorfismo genético en el embarazo

El estudio de poblaciones cerradas que no utilizan métodos de anticoncepción ha demostrado que aquellas parejas que comparten más de un antígeno HLA -A, -B, ó -DR, muestran una mayor predisposición a presentar problemas de aborto que aquellas que no comparten ningún antígeno.

Se cree que las parejas que comparten antígenos HLA, también compartirían los antígenos TLX, lo que condicionaría que la gestante sea incapaz de montar una adecuada respuesta inmune.

Evaluación inmunológica del embarazo exitoso

La respuesta inmune en un embarazo normal se puede evaluar clínicamente mediante:

1. Cultivo mixto linfocitario: Realizado entre la pareja y potenciado con el suero de la gestante, buscando la inhibición de la proliferación celular frente a los antígenos paternos.
Muestra a usar. Linfocitos del padre obtenidos a partir de sangre periférica + células de la madre obtenidas a partir de sangre periférica o eluidas del trofoblasto + suero de la gestante.
2. Búsqueda de anticuerpos antiidiotípicos: Como consecuencia de su unión a linfocitos maternos previamente activados por los antígenos de histocompatibilidad (HLA) paternos.
Muestra a usar: Sueros de mujeres multíparas absorbidos con plaquetas + células de la gestante obtenidas a partir de sangre periférica o eluidas del trofoblasto.
3. Determinación de antígenos de histocompatibilidad (HLA-I y II) en la pareja: Buscando la compartición de identidades A, B y DR.
Muestra a usar: Linfocitos T y B obtenidos de sangre periférica.

En pacientes con abortos recurrentes no se desarrolla una adecuada respuesta de anticuerpos antiidiotípicos y anti-TLS; asimismo puede evidenciarse una mayor incidencia de compartición de antígenos HLA.

Inmunoterapia

A través de los años diversas escuelas demostraron el efecto benéfico de las transfusiones pretrasplante, lo que se acompañó de un significativo aumento de la supervivencia del injerto, así como una disminución de la respuesta frente al cultivo mixto linfocitario y la generación de anticuerpos contra antígenos de células T. Estos hechos, así como el conocimiento de la existencia del sistema antigénico TLX, han inducido al uso de la inmunoterapia con leucocitos en mujeres con aborto recurrente cuya causa no se ha logrado determinar.



Se ha encontrado, que la inoculación de linfocitos paternos por vía intradérmica induce a un embarazo a término normal en un 80% de casos de gestantes con historia de abortos recurrentes; asimismo esto se acompaña de una producción de anticuerpos bloqueantes en la madre.

Referencias bibliográficas

1. AK Abbas, AH Lichtmann and JS Pober. *Celular and Molecular Immunology* 10: 241-245, 12: 281-292 y, 17, 379-386, Edit. McGraw-Hill-1995.
2. Shermann LA and S Chattopadhyay. The molecular basis of allorecognition. *Annual Review of Immunology*, 1993 II: 385-402.
3. L Fainboim, ML Satz. *Immunología del Embarazo*. En *Introducción a la Immunología Humana*. Ed. autor, Buenos Aires, 13: 207-213.
4. TG Wegman *Reproduction*, Editorial overview. *Current Opinion in Immunology*, 1991, 3: 759-761.
5. DFJ Purcell y col. CD46 (Huly-m5) antigen of humans includes the trophoblast-leukocyte (TLX) and the membrane cofactor protein (MCP) of complement. *J. Reproductive Immunology Suppl., Abstr.*, 207, 1989.
6. JS Hunt and BL, Hsi. Evasive strategies of trophoblast cells: selective expresion of membrane antigens. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1990, 23: 57-633.
7. Y Shimizu y col. Transfer and expresion of three cloned human non HLA-A, B, C class I Major Histocompatibility Complex genes in mutant lymphoblastoid cells. *Proceding National Academy of Sciences* 1988, 85: 227-231.
8. AE Beer and JF Quebbeman. The immunobiology and immunopathology of the maternal-fetal relationship. In AD Nicola, J Blaquier and RJ Soto, *Physiopathology of hypophysial disturbance and diseases of reproduction*, New York: Liss, 1982, 289-326.
9. WP Faulk and A Temple. Distribution of beta-2 microglobulin and HLA in corionic willi- od human placentae. *Nature*, 262: 799-802.