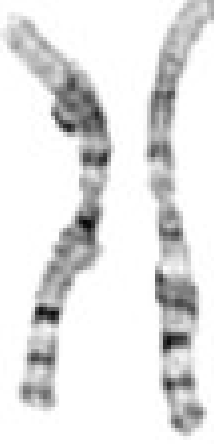


ABORTOS DE CAUSA INMUNOLOGICA Y MASCULINA

Dr Mario Brassesco
Macazzaga

Barcelona 19 DE marzo 2013

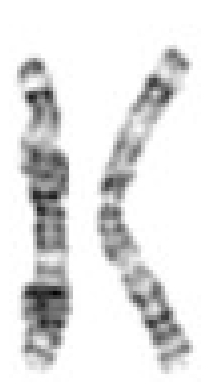
Alteraciones cromosómicas	Hombre	Mujer
Translocación Robertsoniana	7	16
Translocación Recíproca	17	16
Deleción	17	12
Duplicación	3	2
Poliploidismo	5	6
Reordenamiento heterocromatina	6	4
...	10	4



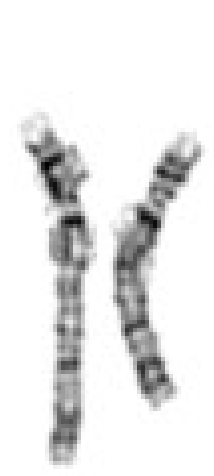
1



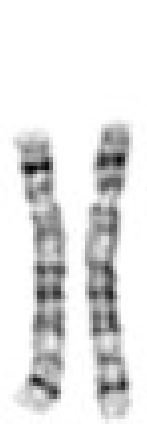
2



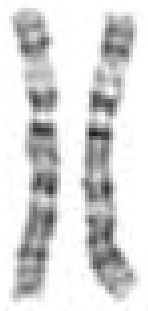
3



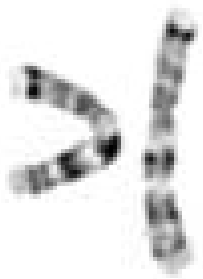
4



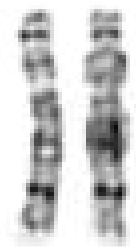
5



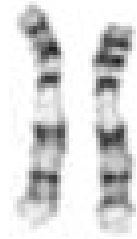
6



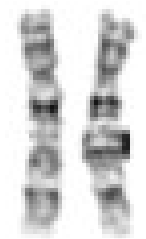
7



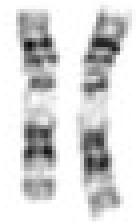
8



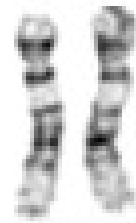
9



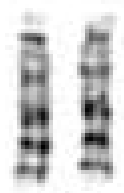
10



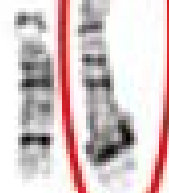
11



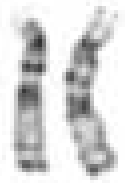
12



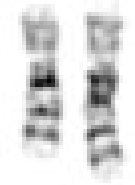
13



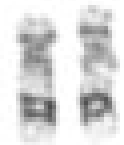
14



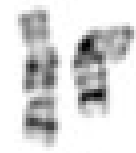
15



16



17



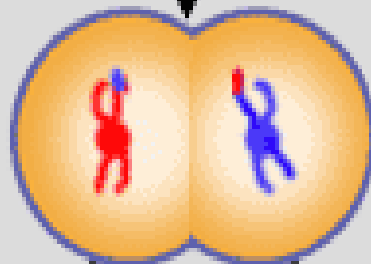
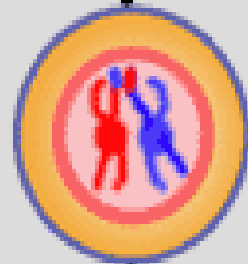
18

Procedimiento realizado	Nº Casos	Nº embarazos	Casos con embarazos
ocurren a través de IV/DGP	8	1 (12.5%)	✓ 1 Mosaicismo
realizan FIV	7	2 (28.6%)	✓ 1 Alteración de la heterocromatina ✓ 1 Inversión
ocurren a través de donante	10	3 (30.0%)	✓ 2 Alteración de la heterocromatina ✓ 1 Inversión
no existen	3		

% embarazo/paciente en el período

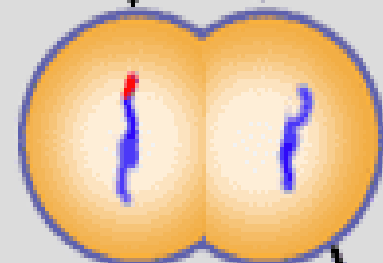
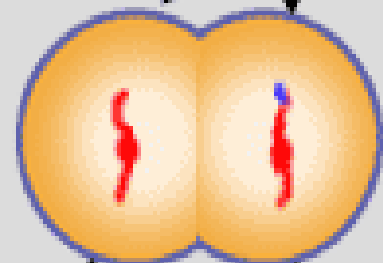
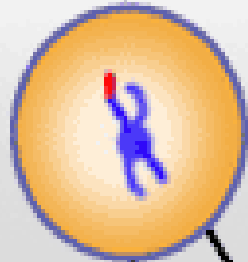
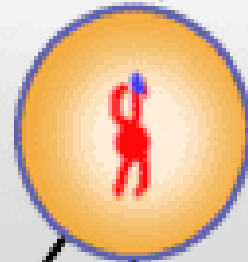
**Meiotic
Division 1**

**DNA
Replication
and Recombination**

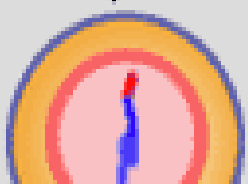
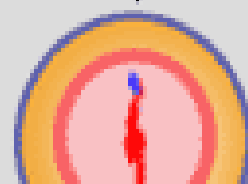


**Cell
Division 1**

**Meiotic
Division 2**



**Cell
Division 2**

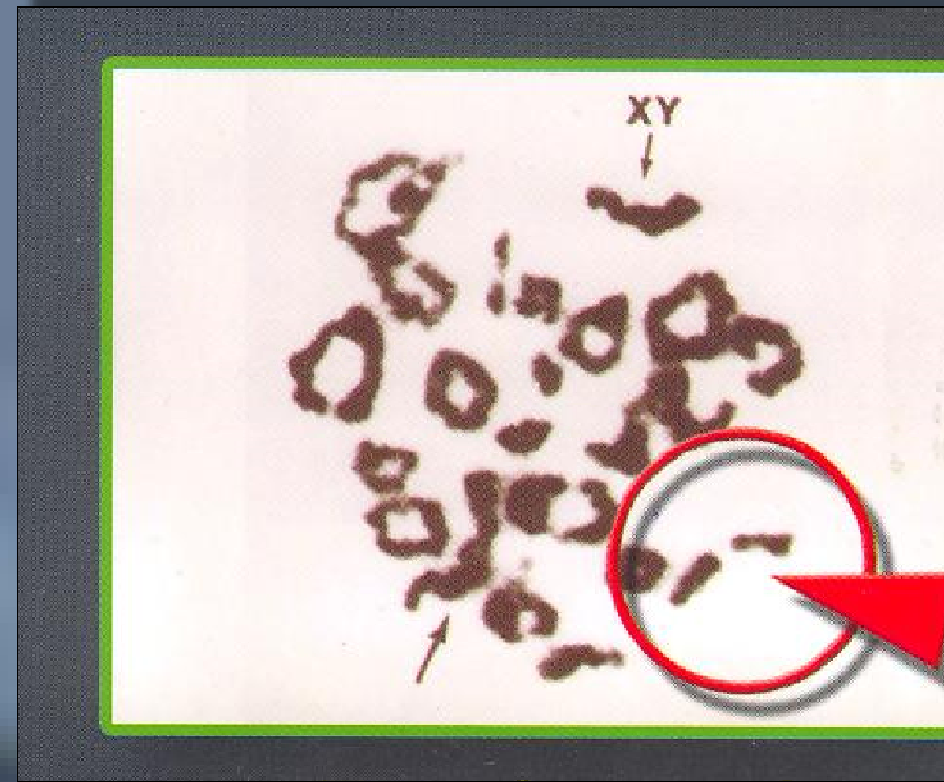


Indicaciones:

OAT severa

Abortos de repetición

Fallos de implantación



Incidencia:

En OAT.....17,6%

En normozoospermicos con

biopsia testicular (Brassesco M, et al., 2008)

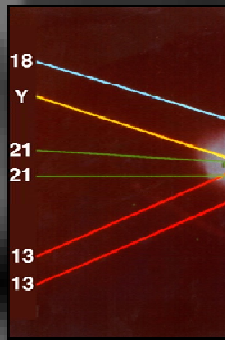
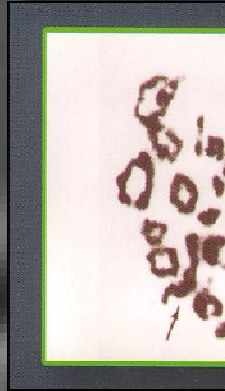
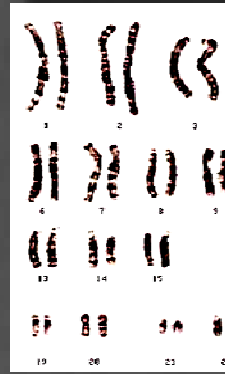
	Total de ciclos estudiados	Ciclos con algún embrión normal N (%)	Ciclos sin embriones normales N (%)	Ciclos transferidos N (%)
Meiosis normal	7	6 (85.71)	1 (14.28)	6 (85.71)
Meiosis anormal	65	53 (81.53)	12 (18.46)	46 (70.77)
Mosaicismo	34	26 (76.47)	8 (23.52)	24 (70.59)
Total	106	85 (78.70)	21 (19.44)	76 (70.37)

linefelter: 10.8% azoospermia)

Meiosis en biopsia testicular (3
es más anomalías en OAT:18 %)
en el resto de varones infértiles

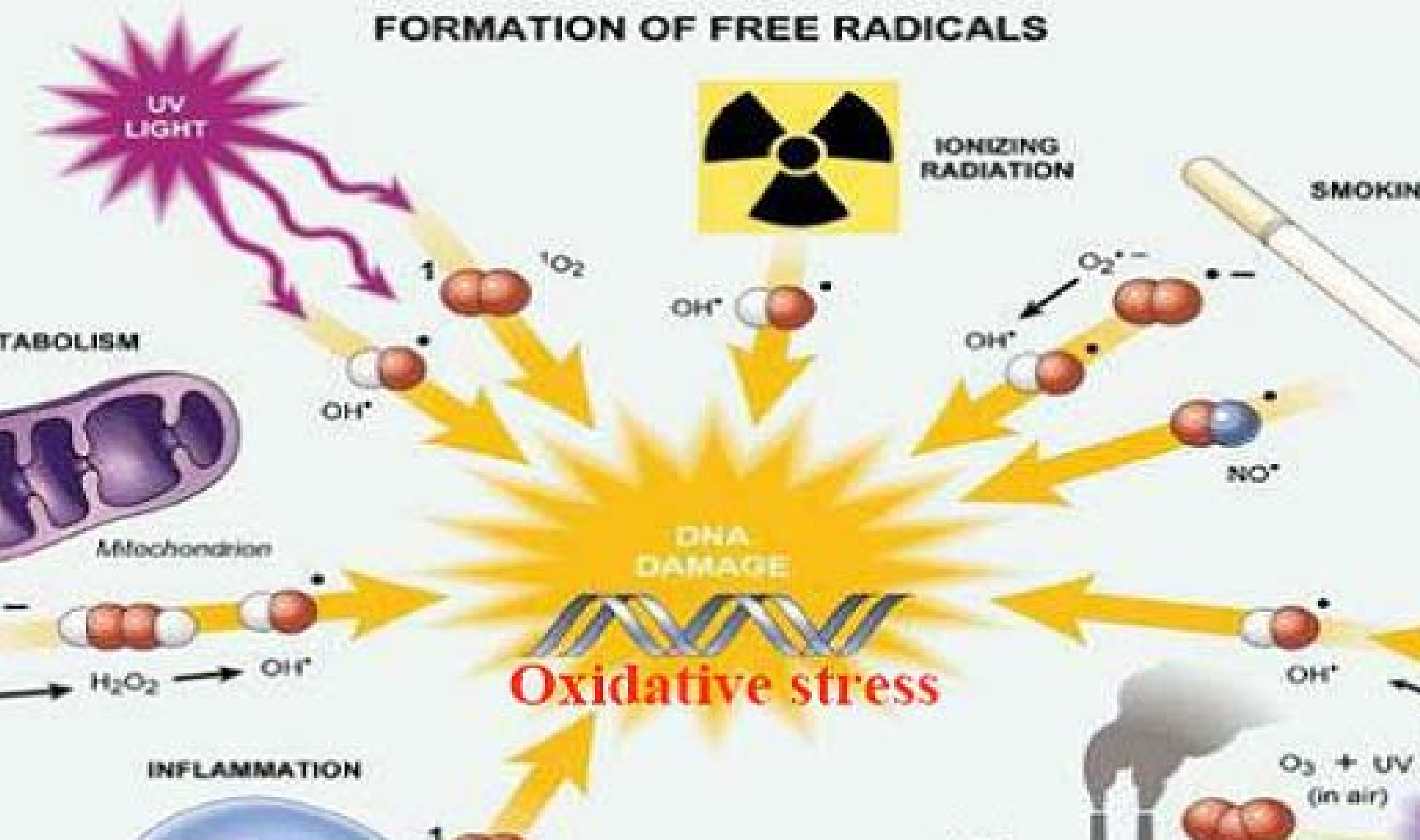
ISH de espermatozoides

Técnica: FIV-DGP



ESPERMATICO

FORMATION OF FREE RADICALS



ESPERMATICO

Primera línea de tratamiento

Eliminar las posibles causas que
afecten a la producción de
espermatozoides

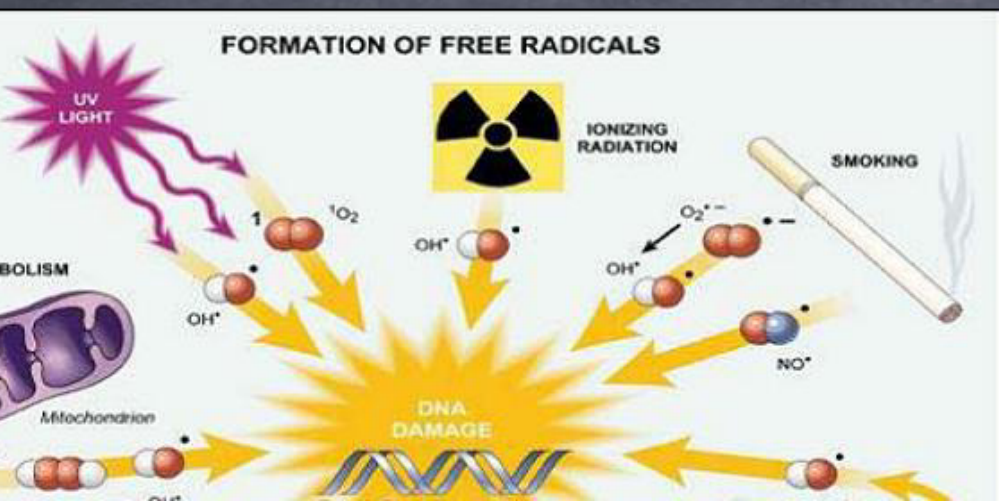


ESPERMATICO Y MSOMA

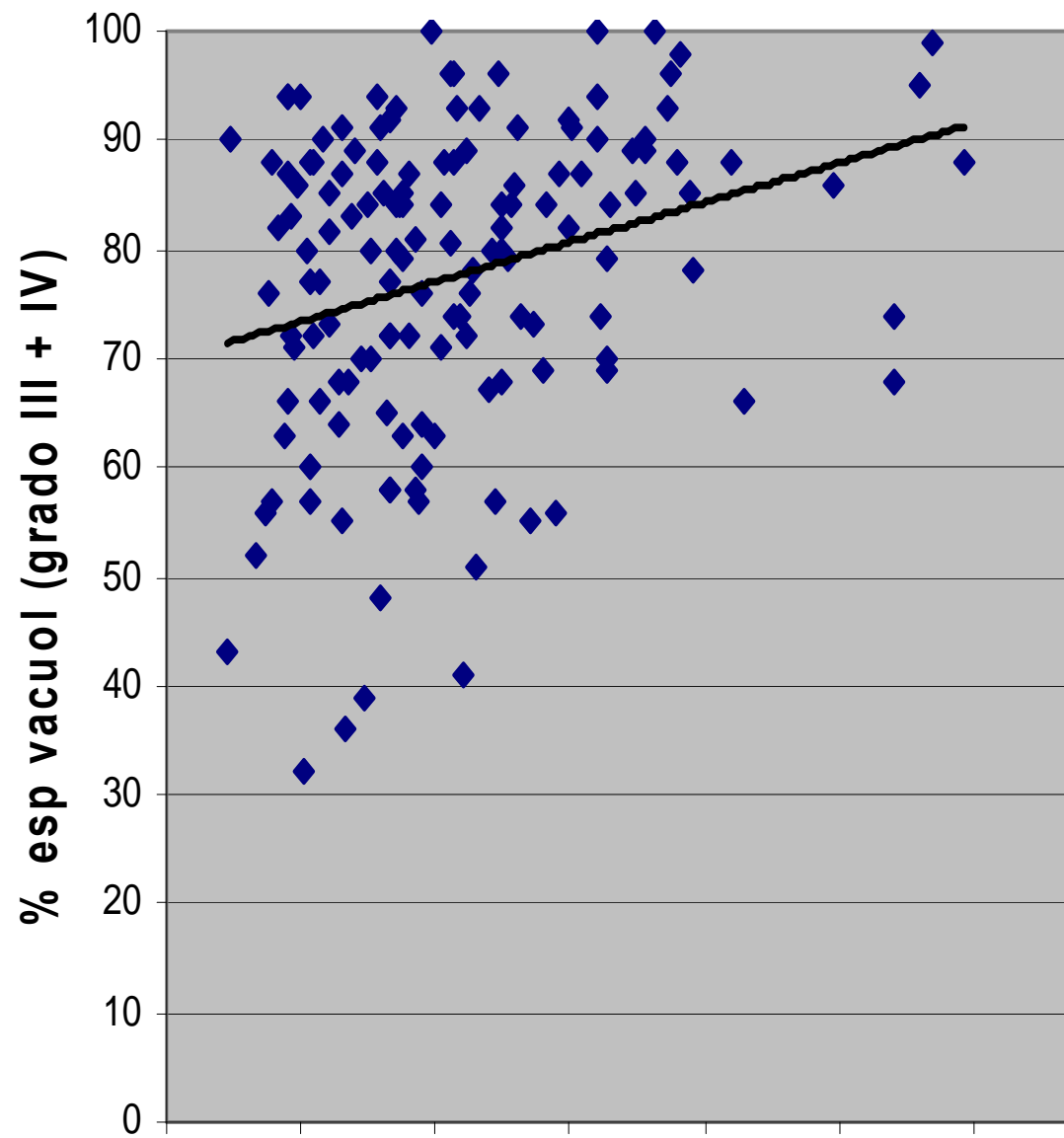
Correlación entre el % de fragmentación del DNA y el % de vacuolización (grados III y IV) espermática

R. Lafuente *et al.*

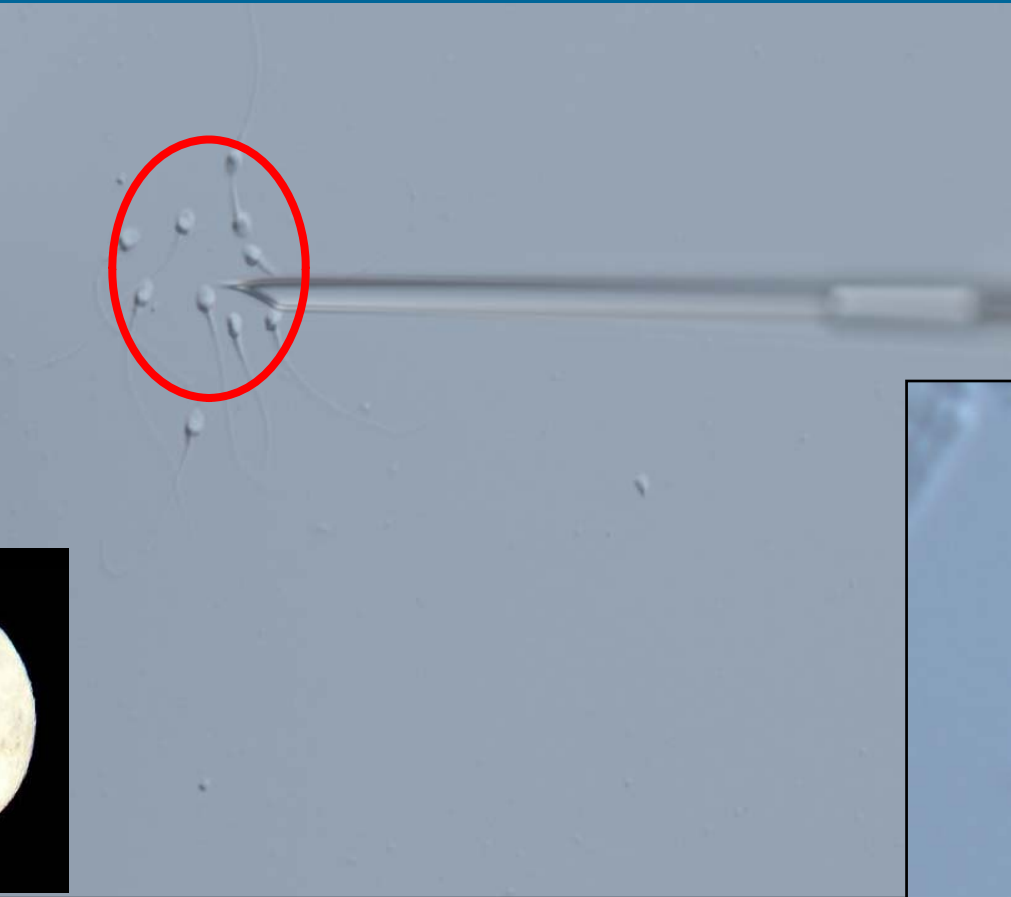
VI Congreso Europeo de Andrología, Atenas Sept.2010



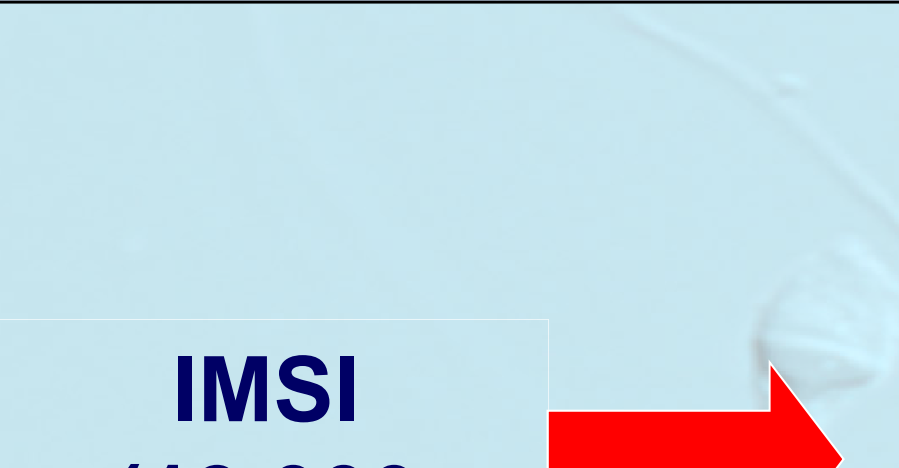
Correlación entre el % de fragmentación del ADN y el % de vacuolización (grado III y IV) en 146 pacientes



I.M.S.I.



ICSI (400 aumentos)



IMSI





N=200	Selección 400X	Reestudio 1600-13000X
Normales	200 (100%)	54 (27%)
Anormales	0	146 (73%)

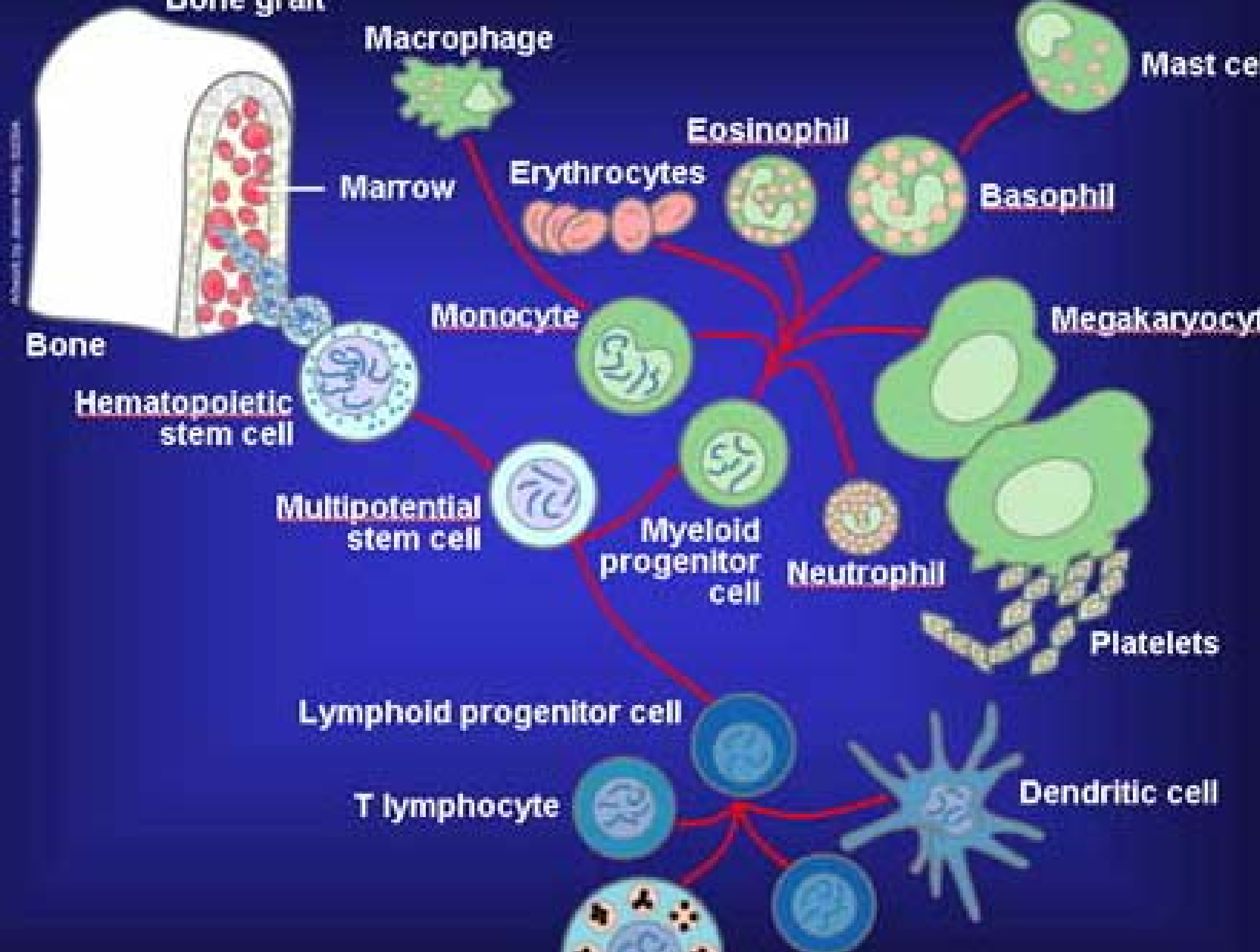
En el reestudio se consideran normales los espermatozoides de grado I y II, y anormales los de grado III y IV.

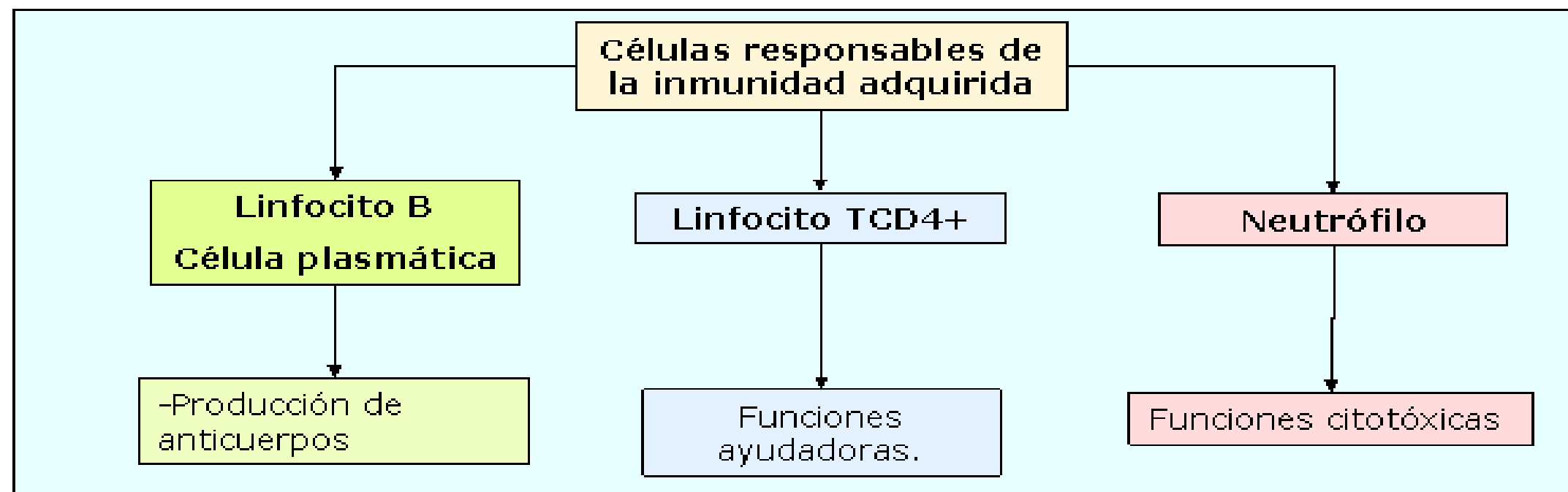
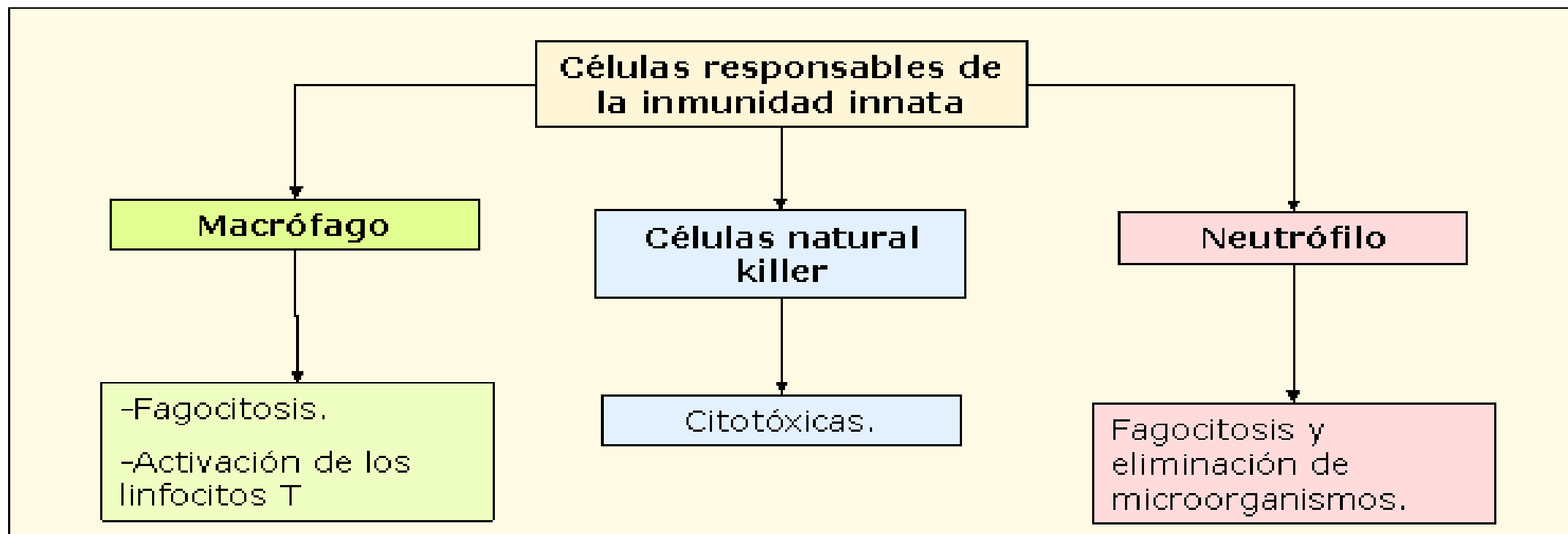


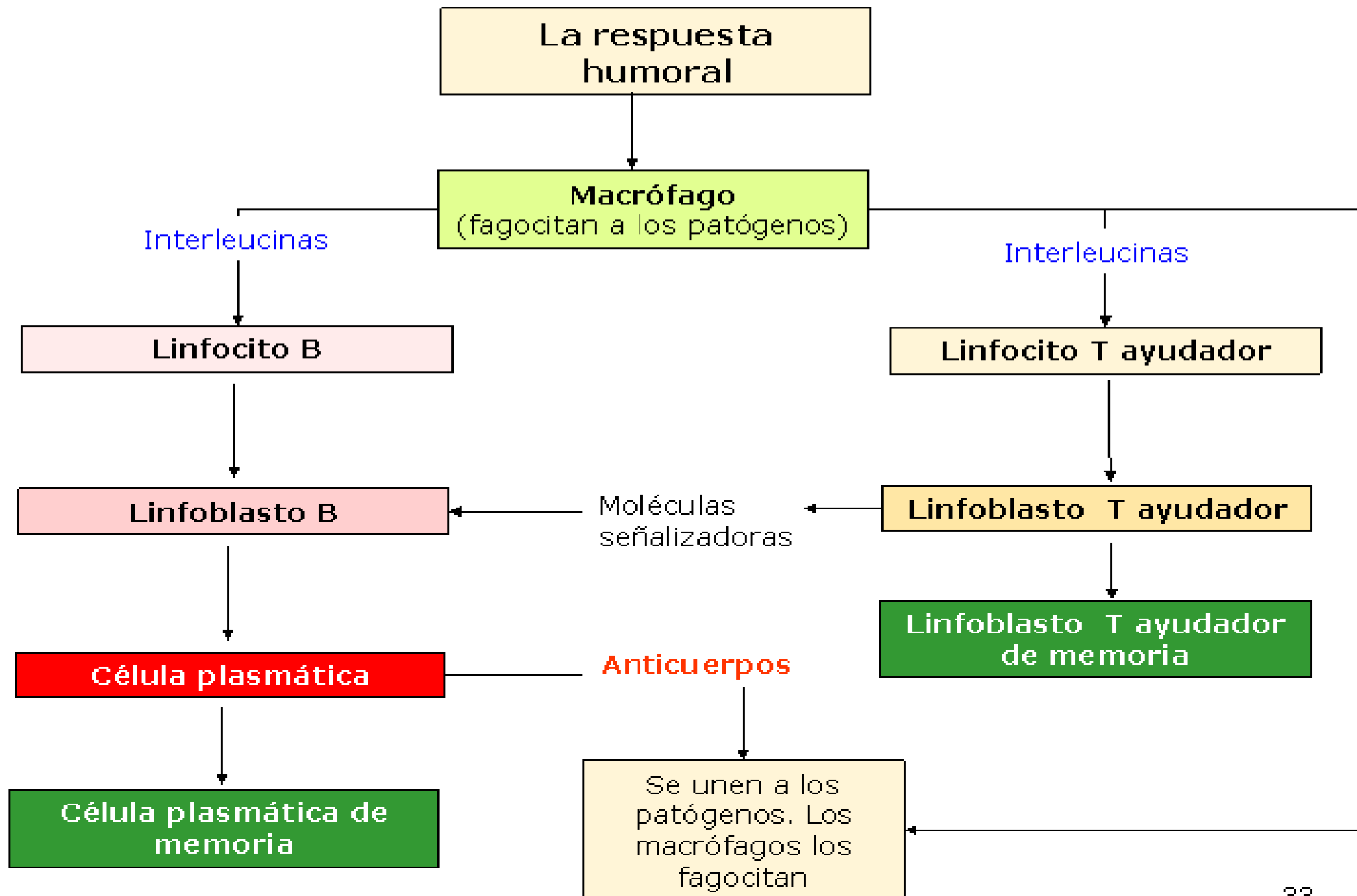
Resultados de I.M.S.I. en CIRH

2009-2010	IMSI	FIV/ICSI
	128	765
edad Media	39.7	36.8
%Emb/TE	50	51
Aborto esp.	18	25.9

**Nuevos tratamientos en
pacientes con abortos de
repetición de causa
inmunológica**



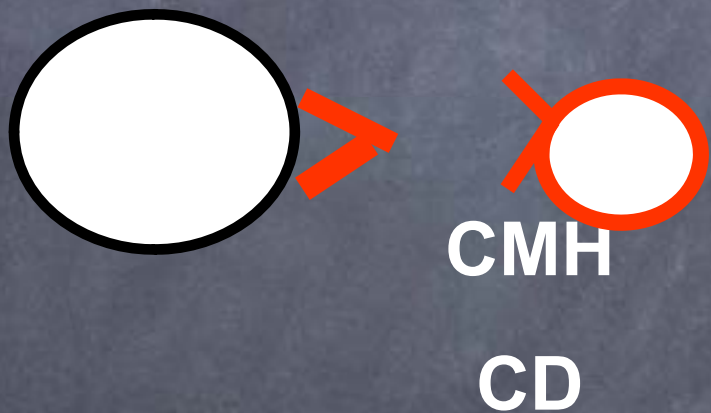




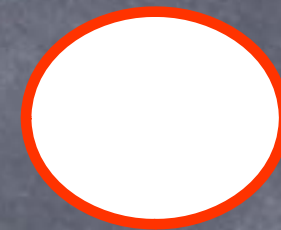
RESPUESTA INMUNE ESPECIFICA

INMUNIDAD CELULAR

Celulas T y Citoquinas
activa



Th (CD4)



Th 1

IFN γ

IL-2

Th 2

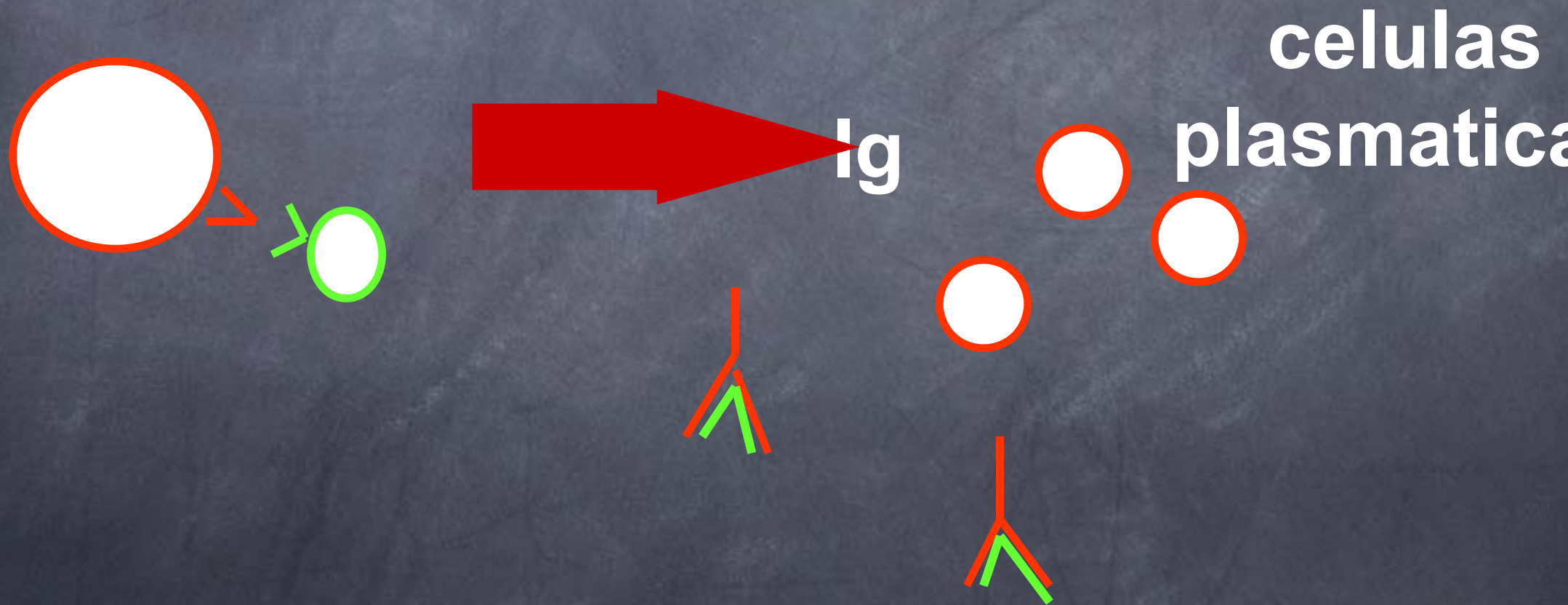
IL-4

IL-6

RESPUESTA INMUNE ESPECIFICA

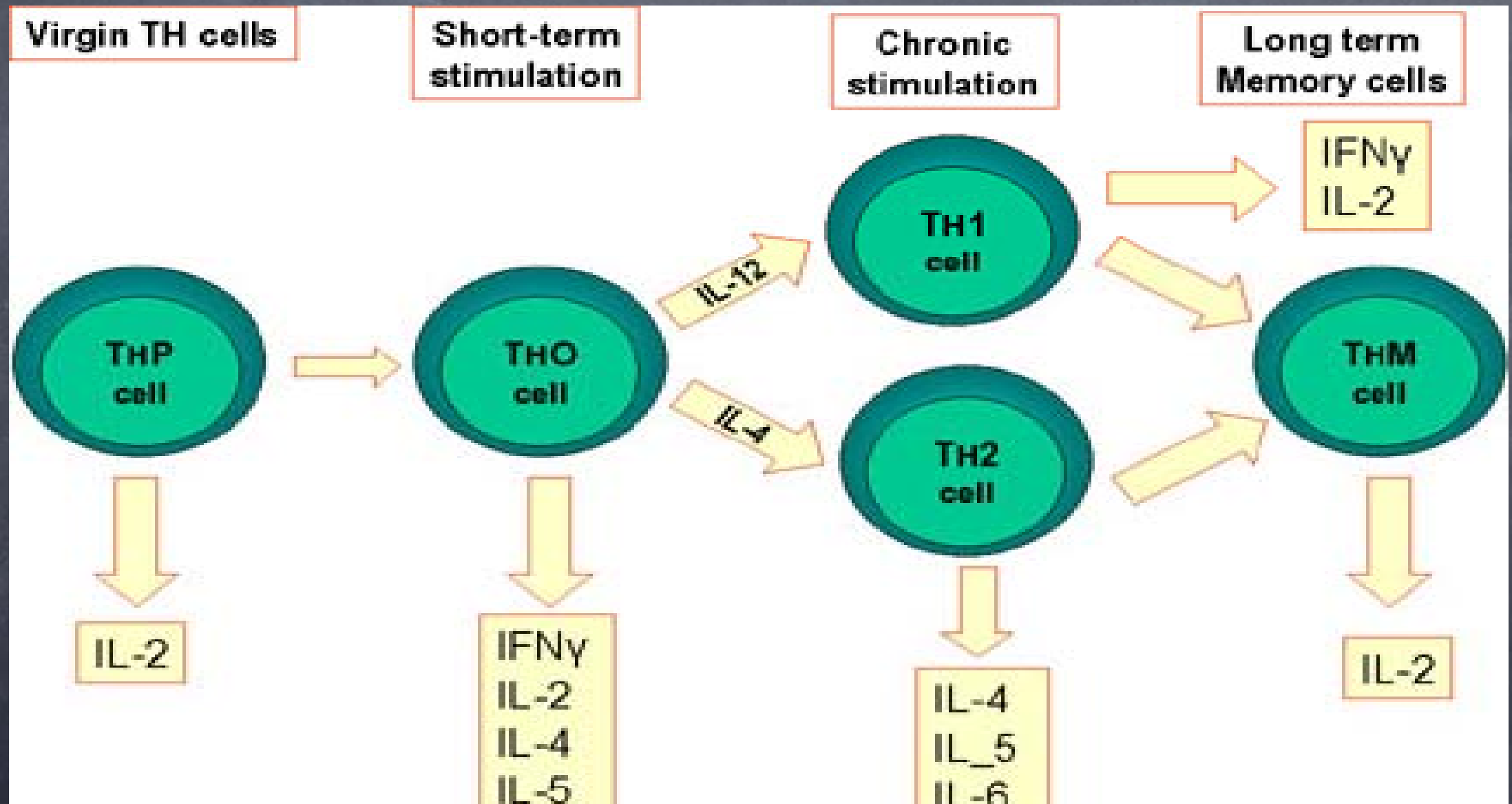
INMUNIDAD HUMORAL

Celulas B e Inmunoglobulinas



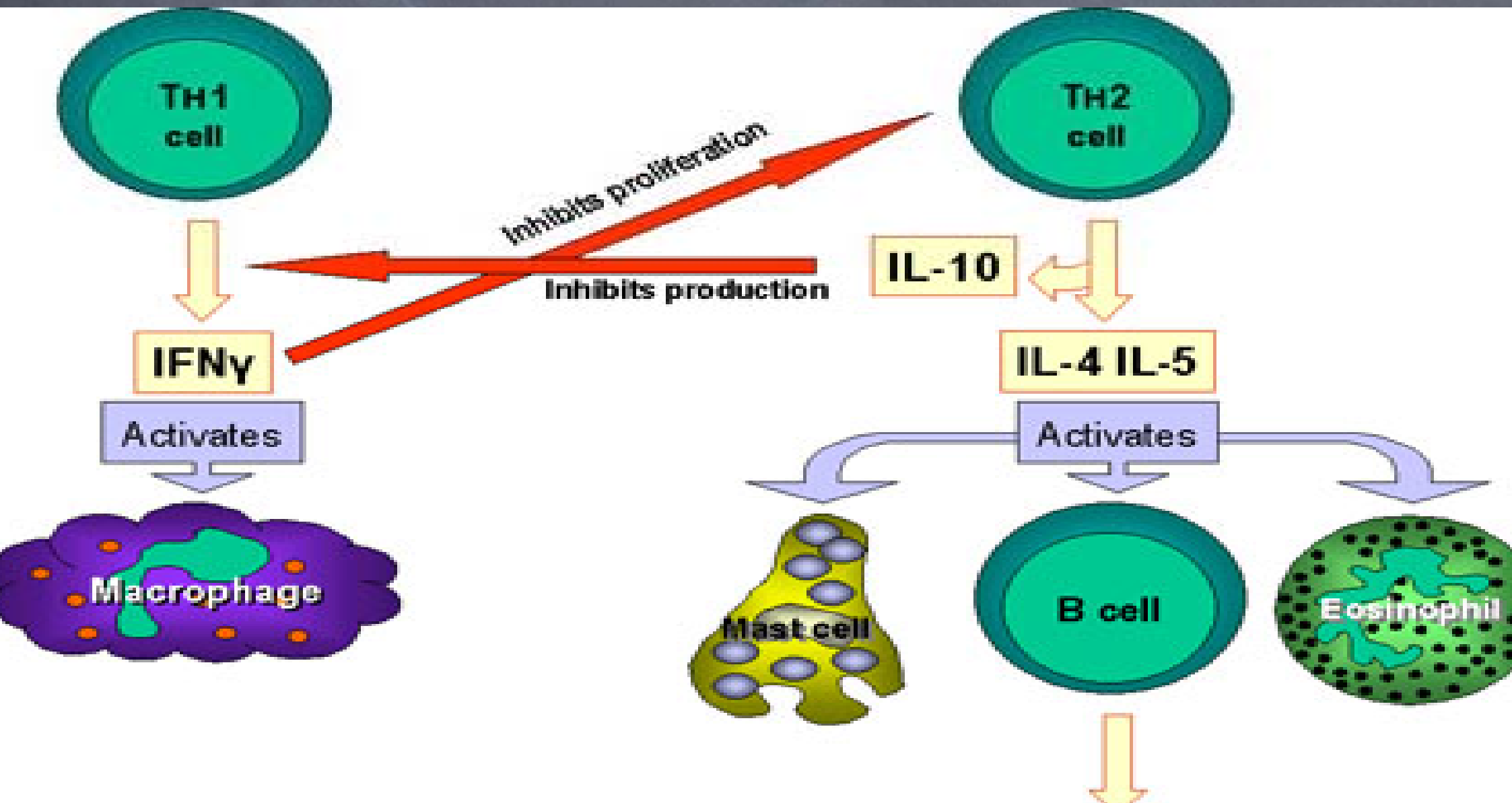
RESPUESTA INMUNE

T Helper 1 / 2



RESPUESTA INMUNOLÓGICA

T Helper 1 / 2



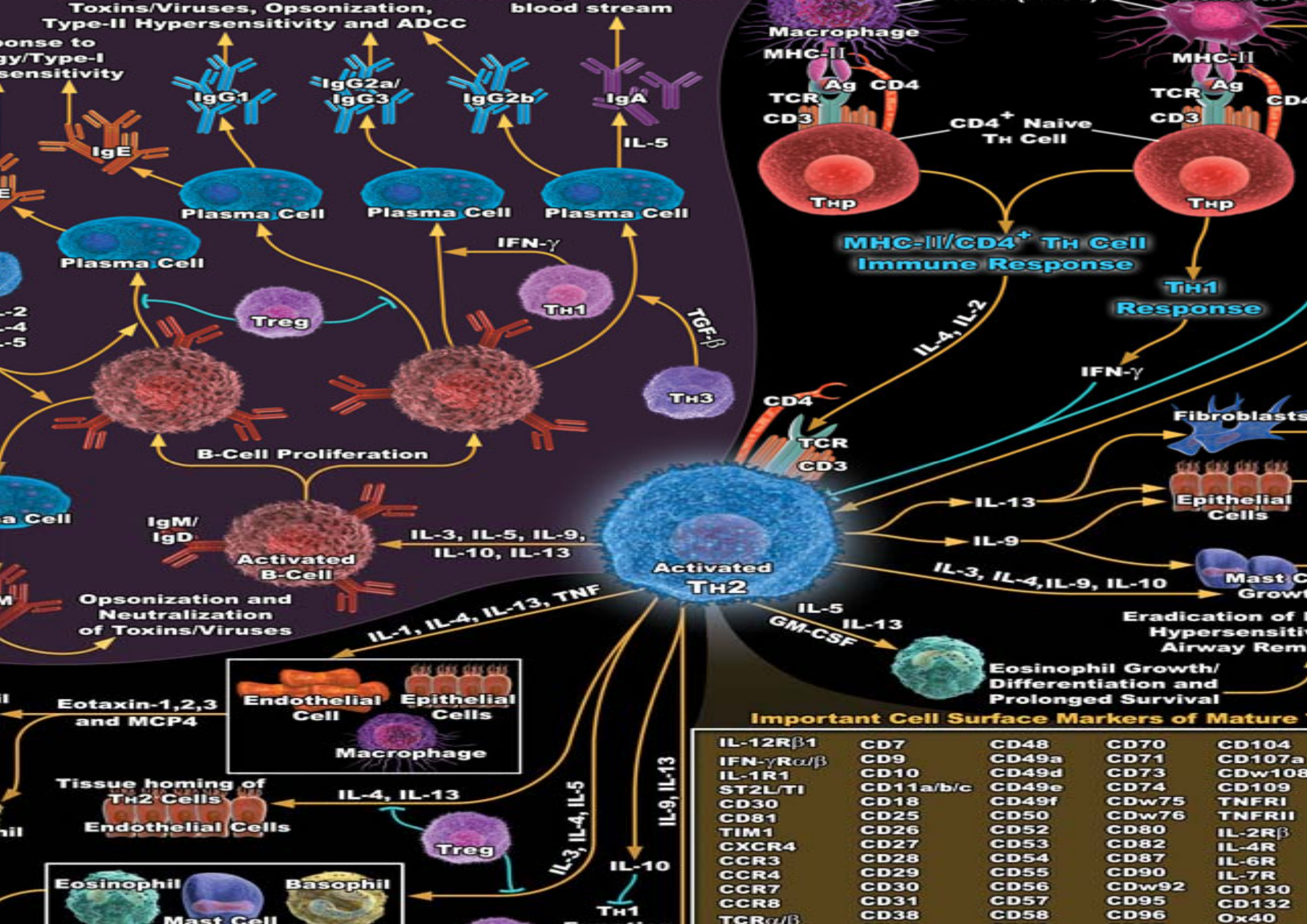
SUBCLASES DE CELULAS T

CD 4 T AYUDADORAS- TH

Th-1 : secretan IL 12 e IFN- γ . Respuesta principal contra infecciones intracelulares

Th-2: IL-4 , IL-5, IL 13 . Eliminan infestación de helmintos y promueve enf. Alérgicas

T regs: TGF- β , IL-10.



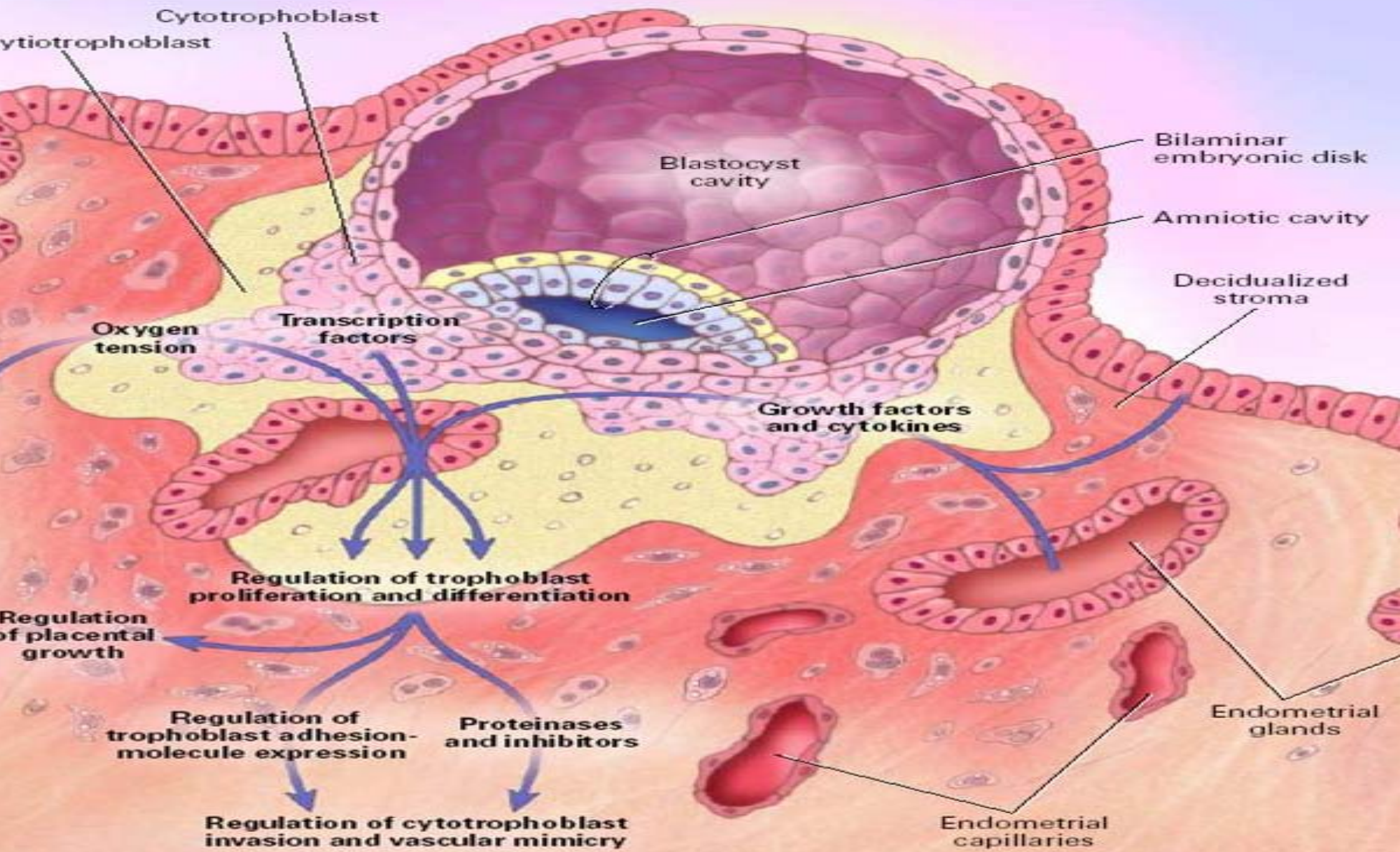
Introducción

durante el *embarazo normal* ocurre **un único tipo de inmunidad** que detiene el rechazo del embrión por parte de la madre y ayuda al crecimiento y desarrollo del feto.

Esta inmunidad no existe puede:

- No implantación del embrión
- Abortos precoces

Complicaciones tardías gestación



inmunológicos

(causantes de abortos de repetición, infertilidad y fallos de FIV)

Pérdida de anticuerpos bloqueantes del embarazo

Desarrollo de anticuerpos autoinmunes

Trombofilias

Elevación células Natural Killer, elevación CD19 y

bloqueantes del embarazo



en el embarazo normal la parte del embrión derivado del espermatozoide provocará que la mujer produzca anticuerpos que formaran un anillo protector «**blocking antibody**» alrededor del embrión.

en parejas que son demasiado similares genéticamente existe un déficit de anticuerpos embrión/feto es rechazado y el embarazo falla.

HLA DQ alpha alleles

	<u>Fenotipo</u>	<u>Genotipo</u>		
	1.1	0101, 0104, 0105	Ej: (M)	0101, 0301 (H) 0501, 0201
	1.2	0102		
	1.3	0103	(M)	0104, 0504 (H) 0504, 0101
	2.1	0201		
	3.1	0301, 0302, 0303	(M)	0401, 0302 (H) 0401, 0601
4.1		0501, 0503, 0504, 0505		
	4.2	0401		

La mujer desarrolla anticuerpos contra el DNA del feto o productos que rompen DNA.

- **ANA (Anticuerpos antinucleares)**
- **Ac anti TPO**
- **Ac antimitocondriales**
- **Anticuerpos antifosfolipidos (APA)**

-Anticuerpos anticardiolipina (IgG e IgM)

-Antitrombina III

-Factor V de Leyden

-Gen protrombina II

-Resistencia a la proteina C activada

-Proteina C

-Proteina S

-Anticoagulante lúpico

-Gen MTHFR

Elevación NK cells, elevación CD15 y CD15
CD5+ immune cells y alteración TH1:Th2 ratio

En mujeres con elevadas NK cells se produce demasiada TNF (tumor necrosis factor) que puede atacar al embrión e impedir la implantación.

Aumento de la ratio TH1 :TH2 está asociado con abortos de repetición y fallos recurrentes de implantación.

Tratamiento según la causa

Avisar a los pacientes:

-
- **Experimental**
 - **No licencia para dicho uso**

Hipótesis: No desarrollo “blocking antibodies”

TRATAMIENTO

1.- Activo: LIT (anticuerpos antipaternales)

2.- Pasivo:

- Intralípidos

o

- Inmunoglobulina e.v.(IVIg)

Resultado anormal NK assay

Actividad NK : <15% (normal)

TATAMIENTO

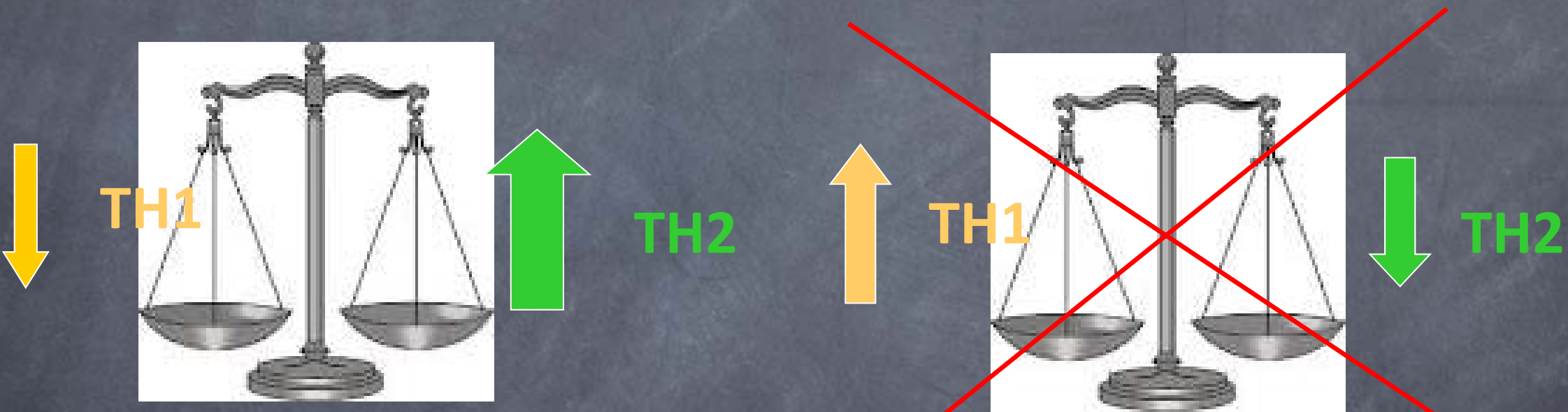
- Intralípidos

o

- IVIg

añadir siempre en estas pacientes : esteroides y heparina hasta 12

- Hipotesis: Citoquinas están íntimamente implicadas en varios aspectos de la implantación y del desarrollo de la placenta. Malos resultados en FIV y embarazo han sido observados cuando existe predominio TH1.



TRATAMIENTO: - Intralípidos o

- IVIg o

- Humira (Adalimumab) – si TNF elevado

free flex 500 ml

Code **2295121E**

Sodium Chloride 0.9%

Intravenous Infusion B.P.

Each 500 ml contains approx.:

Sodium Chloride	77 mmol
Water for Injections Ph Eur	77 mmol
Hydrochloric Acid Ph Eur	to 500 ml as necessary
Sodium Hydroxide Ph Eur	as necessary

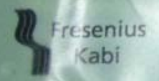
0740511 / 01 UK

Sterile non-pyrogenic. For use under medical supervision. Read instruction leaflet. Do not use unless the solution is clear and free from particles. Keep out of the reach of children. Do not reconnect partially used bags. Discard any unused portion. Store at 2°-25°C.

PL 8828/0084

POM

EAN: 5018750410074



Fresenius Kabi Limited., Cestrian Court, Eastgate Way, Manor Park, Runcorn, Cheshire, WA7 1NT, UK

Batch No.: 14 EB 7317 01

Expires end: 22 02 2014

Intralipid® 20% Emulsion for infusion

Purified soybean oil, intravenous use 100 ml

20% fat emulsion containing 0.84 MJ (200 kcal)
100 ml contains: Active ingredient: Purified soybean oil 20 g.
Inactive ingredients: Purified egg phospholipids 1.2 g,
Glycerol anhydrous 2.2 g, Water for injections to 100 ml, may contain sodium hydroxide.
Osmolality: 350 mosmol/kg water.
For use as directed by the clinician.

POM
PL 8828/0110
PA 566/19/11

Warning: The contents of this bag are for single infusion only. Any remaining emulsion must be discarded. Partially used bags must not be reconnected. No additions to be made unless compatibility is known. Discard if container is leaking. Do not store above 25°C. Do not freeze. Keep out of the reach and sight of children.
PL/PA HOLDER: Fresenius Kabi Ltd., Cestrian Court, Eastgate Way, Manor Park, Runcorn, Cheshire, WA7 1NT, U.K. Ireland: Distributed by Cahill May Roberts, Pharamark, (Dublin) Ltd., Dublin 20

Batch no./ Expiry date

Fresenius Kabi EU 13



400ml de SF + 100ml emulsión intralipidos

Ac antifosfolipido confirmar positivo en 2 ocasiones en 12 semanas

patogenesis: efecto deletéreo de los Ac en implantación del embrión, función diferenciación del trofoblasto, riesgo trombosis placenta en embarazo tardío



procesos: INFLAMATORIO y TROMBÓTICO''



tratamiento: - Prednisolona 20mgr c/24h (hasta semana 12 gestación)

- Clexane 40 mgr / Fragmin 5000 Ui (toda gestación)

- Suplementos calcio

(+) sin tiempo confirmación a las 12 sem tratamiento iniciar HBPM 20mgr
Prednisolona 20mgr y repetir ABA

Previo embarazo

~~Prednisolona 5 mgr a partir 6º día ciclo (no más de 3 ciclos)~~

AAS 75-100mgr. Parar tras BHCG positiva

¿ dosis intralípidos ¿?

s BHCG (+)

Stop AAS

Prednisolona 20mgr /24h (hasta semana 12)

Clexane 20 UI (no trombofilias – 12sem)

Clexane 40 UI (trombofilias – toda la gestación)

Progesterona 200mgr c/24h

IMPLANTACIONAL

Symposium Dexeus 2012. .Carla Rojas.

< 38 años.

los FIV con al menos 1-2 embriones transferidos.

radio NK TH1:TH2 radio y HLADQ α .

po 1: N= 46. Tratamiento: Aspirina - Prednisona - Clexa

po 2: N= 16 Tratamiento: Aspirina - Prednisona - Clexa

os.

ltados:

iferencias en números de ciclos fallidos: 5,8 (3-8).

iferencias en número de embriones transferidos.

arazo en curso:

Recurrent Miscarriage

Moraru et al. Am. Jour. Of Reprod. Immunol.2012

157 pac con Aborto recurrenente(RM) o Fallo implantatorio (RIF)

CONTROL	RM: 4	4	50%	50%
---------	-------	---	-----	-----

N: 24	RIF:20	2	50%	5%
-------	--------	---	-----	----

I.G.	RM:20		5%	95%
------	-------	--	----	-----

N:40	RIF:20		11 8%	75%
------	--------	--	-------	-----

226 mujeres de < 40 años con estudio completo de infertilidad y estudio de fallo de implantación normal (al menos 2 ciclos fallados de FIV con al menos 2 embr. de buena calidad en cada una) , con 2 abortos de causa inexplicada.

Criterios de exclusión:

Mujer: Estudio de trombofilias , Histeroscopia, Cariotipo u otra prueba anormal.

Hombre: Anomalías genéticas (Cariotipo, Meiosis en Biopsia Testicular, FISH esp.).

1.1. Anticuerpos antipaternales normales - No tratamiento

N	% Embarazo	% Aborto	% Embarazo en curso
42	54,8	13	47,6

Anticuerpos antipaternales normales -Vacuna/Inmunoglobulina

N	% Embarazo	% Aborto	% Embarazo en curso
9	88,9	0	88,9

1.3. Anticuerpos antipaternales normales - Intralípidos

N	% Embarazo	% Aborto	% Embarazo en curso
---	------------	----------	---------------------

2.1. Anticuerpos antipaternales bajos - No tratamiento.

Positivo: 6 Negativo: 4 Aborto: 2

N	% Embarazo	% Aborto	% Embarazo curso
11	54.5	33.3	36.4

2.2. Anticuerpos antipaternales bajos -LIT

Positivo: 43 Negativo: 18 Aborto: 4

N	% Embarazo	% Aborto	% Embarazo curso
61	70,5	9,3	63,9

2.5. Anticuerpos antipaternales bajos - Inmunoglobulinas

Positivo: 14 Negativo: 3 Aborto: 1

N	% Embarazo	% Aborto	% Embarazo
---	------------	----------	------------

2. Anticuerpos antipaternales bajos

2.1. Anticuerpos antipaternales bajos - No tratamiento.

Positivo: 6 Negativo: 4 Aborto: 2

N	% Embarazo	% Aborto	% Embarazo en curso
11	54.5	33.3	36.4

2.5. Anticuerpos antipaternales bajos - Intralípidos

Positivo: 31 Negativo: 27 Aborto: 7

N	% Embarazo	% Aborto	% Embarazo en curso
---	------------	----------	---------------------

'No se puede tener resultados diferentes , queriendo hacer lo mismo una y otra vez". Pau Casals (erroneamente atribuida a Albert Einstein)

"Cuando un anciano científico dice que algo es posible, seguramente tendrá la razón , cuando dice que es imposible , seguramente está equivocado"

1º principio de Arthur Clarke

"La única forma de comprobar los límites de lo posible, es aventurarnos un poco en lo imposible"

2º principio de Arthur Clarke

A man in a dark suit and light-colored shirt is shown from the chest up. He has his hands clasped together in a prayer-like gesture, with his fingers pointing upwards. He is looking down with a serious, contemplative expression. The background is a dimly lit office with a window showing a cityscape at night. There are desk lamps and other office equipment visible in the background.

**SI LUCHAS ...
PUEDES PERDER**

SI NO LUCHAS...

POR SU ATENCION



WWW.CIPH.ES