

Clinica de ginecologie și obstetrică nr. 1. din Cluj (cond.: prof. D. Căprioară),
 Clinica de ginecologie și obstetrică din Tirgu-Mureș (cond.: prof. Octav Rusu,
 doctor în medicină)

ASUPRA PERSISTENȚEI ELEMENTELOR LANGHANS ÎN PLACENTA NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ ȘI ROLUL LOR ÎN FUNCȚIA PLACENTARĂ

Octav Rusu, Sylvia Dorca, Irina Grün

Dotată cu proprietăți funcționale proprii, selective și complexe, placenta asigură constantele biochimice ale mediului ambiant în care se dezvoltă fătul. Datele mai noi arată că această activitatea este strâns legată de integritatea sistemului circulator utero-placentar și de ultrastructura epitelului vilozitar. Suferința unuia dintre aceste două sectoare poate deregla evoluția sarcinii și dezvoltarea armonioasă a produsului de concepție.

Este, de acum, deplin stabilit că întregul potențial funcțional al barierei placentare se desfășoară la nivelul epitelului vilozitar, care asigură transferul metabolic în ambele sensuri ale circuitului mamă-făt.

Cercetările din ultimul deceniu au stabilit că ultrastructura acestui epitelu (trofoblastul) este strâns legată de integritatea sistemului circulator matern și de vîrsta sarcinii și că ea prezintă variații morfo-funcționale dinamice, compensatorii și adaptative necesităților feto-materne în diversele etape evolutive ale dezvoltării stării puerperale. Aceste variații adaptative sînt — în bună parte — limitate de dezvoltarea fătului, care cîștigă treptat o „personalitate” deosebită de aceea a organismului matern, personalitate bine conturată după luna a VII-a, cînd organele sale, acum maturizate pot să preia o bună parte din funcțiile metabolice placentare, procese ce se desfășoară în cadrul simbiozei mamă-făt.

Esența acestor mecanisme fiziologice complexe a putut fi înțeleasă și s-au făcut progrese în interpretarea lor, abia în ultimul deceniu, o dată cu introducerea metodelor contemporane de cercetare, care au cîștigat adîncime și finețe.

Primele cercetări electron-microscopice ale placentei mamiferelor și a omului au fost executate de *Boyd* (1954), apoi continuate ulterior de *Lister*, *Wislocky*, *Dempsey*, *Bennet*, *Knopp*, *Hughes*, *Fox*, *Wigglesworth* ș. a. Numărul încă mic de observații, cît și imposibilitatea transpunerii integrale la om, a experimentului pe animale, a făcut ca unele date să fie încă insuficiente și contradictorii în ceea ce privește elucidarea unor procese intime ale funcției placentare umane. Față de vechile cunoștințe asupra structurii vilozitare — care se rezumă la un epitelu (trofoblastul) și un ax conjunctiv-vascular — cercetările mai recente (efectuate la microscopul electronic) au stabilit că aria placentară este divizată în zone distincte, dispuse „mozaicat”, specializate funcțional, capabile să asigure selectiv transferurile metabolice necesare dezvoltării normale a fătului.

Epiteliul vilozitar atinge apogeul dezvoltării sale funcționale în luna a IV-a de sarcină. În afara cunoscutelor detalii — vizibile la microscopul optic

— microscopul electronic aduce elemente noi, ultrastructurale, mai complexe, evidențiind la suprafața sincițiului o serie de microvilozități, constituite din emanații ale plasmodio-trofoblastului, care — după Geller și Sasse — ating densitatea de un miliard pe 1 cmp. Aceste microvilozități au formă și dimensiuni variabile, ușor tumefiate la vîrf, dispuse în rețea ce umple spațiile interviloase, alternînd cu unele zone în care lipsesc aproape cu desăvîrsire. Alături de depresiunile sincițiale, ele măresc enorm suprafața funcțională a placentei, îndeplinind — se pare — funcția de microcatalizatori, activi în procesele de transformare microchimică ale diverselor substanțe transportate la acest nivel de torentul circulator matern. Aici debutează faza metabolică a digestiei și respirației placentare, la care participă întregul complex enzimatic, hormonal, antitoxic, fagocitar și imunologic-umoral al barierei placentare.

În afara acestor microvilozități, ultrastructura trofoblastului mai prezintă o serie de elemente care atestă intensă și diversificată sa activitate, menționată de A. I. Krasilnikova: Nucleul oval, cu numeroase invaginații la suprafață, multe mitocondrii în endoplasmă, vacuole mari cu conținut fibrilar, un sistem ramificat de canale endoplasmice — granulare și agranulare — aparat Golgi, granule osmofile, ribozomi, granule mari de glicogen, lipide, lisosomi mici și particule de nucleoproteide.

Cercetările dinamice — paralel cu etapele evolutive — subliniază că, începînd cu luna a VI-a de sarcină, sincițiul se subțiază progresiv, bistratificarea trofoblastului dispare, microvilozitățile devin mai mici, iar vacuolizarea se intensifică formînd „saculumergastoplasticum“, prezent înconstat în unele regiuni juxta nucleare. Apar, de asemenea, depozite progresive de fibrină ce se depun pe suprafața vilozităților (fața fetală a placentei), care — după cum mai aminteam — scad funcția permeabilității placentare. Citotrofoblastul — constituit din elemente Langhans — prezintă, la rîndul său variații ultrastructurale ce merg paralel cu vîrsta sarcinii. În primele 4 luni el apare unistratificat, compact, format din celule mari, rotunde-ovale, dispuse pe membrana bazală sub placa sincițială. Conține nuclei mari, vezicu'oși cu nucleoli bine evidențiați. În citoplasmă apare un număr redus de mitocondrii mari, alungite, de aspect filamentos. Canalele endoplasmice sînt subtiri, iar glicogenul apare aglomerat. În prima jumătate a sarcinii, citotrofoblastul îndeplinește funcții multiple (hematopoetică, apoi de sinteză și transport metabolic, elaborează hormonii corionici al căror titru crește în raport cu gradul de proliferare a celulelor Langhans).

Conform vechilor date, începînd din luna IV—V-a a sarcinii, stratul Langhans degenerază și dispare copleț.

Noile cercetări au demonstrat însă, că modificările structurale sînt adaptative, că acest strat nu degenerază, ci se transformă, parte în sincițiu, parte în celule stromale — printr-un proces de citomorfoză — și o mică parte persistă pînă la naștere, păstrîndu-și structura și potențialul funcțional. Este semnificativă, în acest sens, proliferarea acestor celule în stările patologice anoxice, cînd celulele se dislocă de pe membrana bazală, proliferază în sincițiu (sau în afara lui) sub forma de înmuguriri. În concepția actuală aceste elemente reziduale constituie o adevărată „rezervă celulară funcțional-compensatorie“, care asigură capacitatea de acomodare a placentei prin modificări structurale, capabile să compenseze funcția metabolică deficitară instalată prin diversele stări patologice (anoxice) ovulare.

Jonnes Gey și Gey au demonstrat, în culturi de țesuturi, supraviețuirea elementelor Langhans, în comparație cu sincițiul, citotrofoblastul avînd necesități de oxigenare mult mai scăzute decît plasmodio-trofoblastul.

McKay și alții au demonstrat proliferarea celulelor Langhans în zonele placente care au depozit excesiv de fibrină, care creează condiții similare anoxice.

Cercetările lui Brown și Veall (1953), Morris (1955) au arătat că în stările severe de disgravidie tardivă (preeclampsie) fluxul sanguin utero-placentar scade — consecință a fenomenelor vasculo-spamodice caracteristice — iar starea de tulburare în oxigenare consecutivă provoacă proliferarea evidentă a o serie de „placarde” formate din celule Langhans.

Pornind de la aceste date relativ noi din literatura de specialitate, care subliniază importanța pe care o are integritatea epiteliului vilozitar în fiziologia atât de complexă a barierei placentare — respectiv în vitalitatea oului — ne-am propus să urmărim comportamentul elementelor Langhans în placentele normale, la termen, comparativ cu placentele ce provin de la cazuri cu patologii obstetricale — mai ales disgravidii tardive — corelate cu starea fătului la naștere.

Ce 35 de placentele studiate de noi provin de la parturiente încadrate în următoarele categorii:

- 10 cazuri nașteri normale, la termen, cu feți vii;
- 11 cazuri disgravidii tardive în luna a IX-a;
- 3 cazuri eclampsie (forma cea mai gravă a disgravidiei);
- 2 cazuri făt mort intrauterin, în luna VIII-a;
- 2 cazuri Rh negativ cu nașteri de feți vii, la termen;
- 3 cazuri placenta praevia în luna VII și VIII-a;
- 4 cazuri hepatită cronică (luna IV—VIII-a).

Din fiecare placenta s-a prelevat câte 4 fragmente, din zone diferite, pe care le-am fixat în lichid Helly, concomitent cu fixarea în formol (în unele cazuri). Secțiunile făcute la parafină au fost colorate după 4 metode: hematoxilină ferică-eozină, hematoxilină Heidenhein, hematocilină Regaud și P.A.S. Aceste colorări le-am executat fiind orientați de experiența altor autori, în vederea unei cât mai bune evidențieri a celulelor Langhans.

Cea mai eficientă metodă de punere în evidențiere a acestor celule pare a fi cea utilizată de Wigglesworth, care fixează fragmentele placentare în lichid Helly și colorează, apoi, cu hematoxilină-eozină și hematoxilină Heidenhein.

În interpretarea rezultatelor am adoptat metoda Fox, care calculează procentul de vilozități coriale care conțin celule Langhans. În mod convențional, autorul încadrează gradul de proliferare a acestor celule în 3 categorii:

- proliferare normală = sub 20% vilozități cu c. Langhans;
- proliferare ridicată = între 20—40% vilozități cu c. Langhans;
- proliferare foarte ridicată = peste 40% vilozități cu c. Langhans

În vederea unei interpretări comparative, cazuistica noastră a fost repartizată în 4 grupe, după cum urmează:

A) *Placentele normale*, după nașteri eutocice, la termen cu feți vii: 10 cazuri. Calculând — după Fox — procentul de vilozități care conțin celule Langhans, această grupă de placentele studiate de noi, permite următoarele constatări:

- 4 cazuri prezintă o proliferare normală = sub 20%.
- 4 cazuri prezintă o proliferare medie cuprinsă între 20—40%.
- 3 cazuri prezintă o proliferare foarte ridicată = peste 40%.

Ultima categorie este constituită din 3 parturiente tinere — 20—26 ani — primipare, care au născut eutocic feți vii, normali, peste 3.000 g. Acest subgrup din cazuistica noastră vine în contradicție cu afirmația lui Fox, după care în cadrul fiecărui grup normal există asemenea variații, pe care autorul le consideră cazuri cu „risc ridicat”, grupând în această subcategorie a normalului cazurile de sarcini suprapurtate, parturiente în vîrstă (peste

30 ani), și marile multipare, la care proliferarea de peste 20% a celulelor Langhans ar reprezenta o stare de displacenție (mai cu seamă în sens anoxic). Privite prin prizma vârstei, a parității și a duratei gestației, nici unul din cazurile noastre de mai sus nu se încadrează în categoria celor cu „ris ridicat”, deși proliferarea langhansiană depășea 20%.

Pe de altă parte însă, am constatat că prezența elementelor Langhans variază — procentual — în diferitele fragmente prelevate din aceeași placenta și — mai mult chiar — în același fragment există variații „zonale”, confirmând așezușea cercetărilor mai recente, care scot în evidență variațiile și diversificarea funcțională a ariei placentare. O altă constatare a noastră se referă la proporția elementelor Langhans în vilozitățile propriuzise. În placenta normală, am găsit un număr important de vilozități ce prezentau un număr redus de celule Langhans (2—3 pe vilozitate), ceea ce reprezintă — după Fox — o proliferare reală, dacă ținem seama de numărul impresionant de vilozități. În această etapă elementele Langhans pot fi turbite, lipite de membrana bazală sau pătrunse fie spre sincițiu, fie spre stromă (fig. nr. 1).

Ursula Lister (1966), arată că modificările structurale de mai sus sînt progresive și paralele cu vârsta sarcinei, susținînd însă că există variații individuale, uneori chiar paradoxale, în plus sau în minus, în ceea ce privește proliferarea elementelor langhansiene. Autoarea încă nu poate explica și interpreta acest fenomen, care reprezintă o abatere „de la general”.

B) *Placente din s'ări disgravidice* care au născut la termen: 11 cazuri. Acest grup este constituit din parturiente în vîrstă de 21—37 ani, care prezentau sindromul disgravidie tardiv (albuminurie, edem, hipertensiune) și care au născut la termen. La aceste cazuri, aceeași metodă de cercetare a elementelor Langhans ne permite următoarele constatări:

- 2 cazuri cu proliferare normală = sub 20% celule Langhans.
- 4 cazuri cu proliferare medie de peste 20% celule Langhans.
- 5 cazuri cu proliferare foarte ridicată = peste 40%.

Așadar, în 9 din cele 11 placentе disgravidice, înregistrăm o proliferare mai intensă, numerică, a elementelor Langhans. Remarcăm însă — și aici — prezența de vilozități în care celulele amintite lipsesc cu desăvîrșire. De asemenea, mai remarcăm că proliferarea elementelor langhansiene poate lua un aspect înmugurit, dislocat în afara sincițiului sau în profunzimea stromei vilozitare (vezi fig. nr. 2).

C) *Placente provenite de la cazuri cu eclampsie*: 3 cazuri (în vîrstă de 24,35 și 38 ani), două cu sarcini în l. VIII/IX și una în l. VI/VII.

Proliferarea în aceste cazuri am înregistrat-o ca foarte ridicată, fiind cuprinsă între 77—80%. Pe lângă această proliferare intensă, în cimpul microscopic apar zone extinse de necroză vilozitară, cu stază, hemoragii și — în unele — depozite calcare (vezi fig. nr. 3).

Pe de altă parte, se poate constata că în unele zone sincițiul este înlocuit prin celule Langhans, iar în altele celulele formează plăci continue, apărînd în contrast cu degenerescența sincițiului. Aceste celule au dimensiuni variate, formînd — uneori — axul unor mici muguri trofoblastici.

În aceste cazuri de disgravidie tardivă severă (eclampsie) constatăm abateră cea mai frapantă de la normal, iar modificarea structurală pare a atesta rolul compensator funcțional al celulelor Langhans, care persistă și proliferază sub forma unei veritabile „rezerve celulare” citotrofoblastice.

D) *Placente de la cazuri de patologie „diversă” obstetricală*. Pentru a avea termeni de comparație am mai studiat placentе de la următoarele 3 categorii:

OCTAV RUSU ȘI COLAB.: ASUPRA PERSISTENȚEI ELEMENTELOR LANGHANS
IN PLACENTA NORMALĂ ȘI PATOLOGICĂ...



Fig. nr. 1: Placenta luna IX. (Sarcină normală). Vilozități mici cu sincițiu păstrat, sau aglomerat și cu persistența elementelor Langhans normală în 17% vilozități. Col. H. E. Mărire Oc. 10 x, Ob. 40 x.



Fig. nr. 2: Placenta luna IV. (Hepatitis evolutivă, vilozități mari cu dispariția parțială a stratului sincițial și proliferare pronunțată de celule Langhans înafara și în stroma vilozitară. Mitoza dreapta sus. Col. H. E. Oc. 10 x, imersie.



Fig. nr. 3: Placenta luna IX-a dizgraavidic tardivă. Vilozități mici cu atrofia stratului sincițial și cu proliferare intensă a elementelor Langhans 55% din vilozități. Col. H. E. Oc. 10 x, Ob. 40 x.



Fig. nr. 4: Placenta dizgravidie tardivă. Luna IX-a. În centru vilozități mici cu aglomerarea celulelor sincițiale. În stînga dispariția parțială a structurii axiale vilozitare cu atrofia și întreruperea sincițiului, proliferarea elementelor Langhans, aspect similar cu zona centrală de sus, denotă anoxie vilozitară. Col. H. E. Oc. 10 x, Ob. 40 x.

Fig. nr. 5: Placenta luna VII, VIII, făt mort intrauterin, Vilozități mici cu sincițiul păstrat, aglomerat sau lamelar, și chiar dispărut. Elementele Langhans prezente în 70% din vilozități. Col. H. E. Oc. 10 x, Ob. 40 x.



Fig. nr. 6: Placenta luna VII/VIII, eclampsie, făt mort. În centru vilozitate păstrată cu aglomerarea sincițiului și elemente Langhans proliferate în axul vilozitar. În jur vilozități în decrobioză incluse în masa de fibrină cu proliferarea evidentă a elementelor Langhans (70%). Col. H. E. Oc. 10 x, Ob. 40 x.

— 3 cazuri cu placenta praevia (in I. VII și VIII-a), la care proliferarea elementelor langhansiene am găsit-o între 40—50%.

— 2 cazuri de conflict serologic Rh (in I. IX-a), cu o proliferare de 33%, respectiv 59% (proliferare marcată determinată de ischemia care însoțește placenta anormal hipertrofiată și tulburările sanguino-circulatorii din aceste cazuri).

— 2 cazuri cu feți morți intra-uterin, care au prezentat o proliferare de 32%, respectiv 90%, legată — probabil — de evoluția, în timp, a ischemiei vilozitare.

Bazați pe aceste constatări, unii autori — ca Fox — atribuie citotrofoblastului vilozitar valoarea „unui test” indicator al ischemiei placentare, cu referiri diagnostice, prognostice și terapeutice asupra asistenței nou-născutului. Tot Fox mai menționează că incidența crescută a proliferării elementelor Langhans este condiționată de durata evoluției stării patologice obstetrice (mai ales a disgravidiilor tardive). Așa se explică faptul că în formele acute, cu evoluție scurtă, — și adesea fa'ală — proliferarea poate lipsi, datorită timpului insuficient pentru a favoriza apariția treptată a proliferării langhansene. Această concepție tinde să confirme datele altor autori, după care leziunile placentare sînt o consecință a dereglării funcției circulatorii materne și nu o cauză a acestora din urmă.

Astfel, *Ursula Lister* arată că în disgravidiile tardive severe, sau cele mijlocii dar de durată lungă, pot să apară leziuni placentare — sau o dezvoltare insuficientă a acestora — datorită aportului sanguin matern deficitar, care creează condițiile unei anoxii vilozitare.

Hipooxigenarea p'acentară reduce activitatea enzimatică a placentei și vitalitatea sincițiului, determinînd în consecință apariția substanțelor intermediare, de degradare metabolică a căror pătrundere în torentul circulator matern duce la agravarea procesului disgravidic.

Datele bibliografice mai recente (*Fox*) menționează că vilozitățile coriale incluse în masa de fibrină (substanță intermediară, de degradare metabolică) sînt — de fapt — scoase din aportul normal de oxigen. În aceste condiții de hipooxigenare, sincițiul vilozitar nu rezistă fiind supus unui proces de citoliză. Concomitent cu această citoliză sincițială, apare proliferarea compensatorie a celulelor Langhans, care — avînd necesități de oxigenare mai scăzute — rezistă unor condiții de anoxie pasageră.

Deși cazuistica noastră este încă redusă, datele obținute în legătură cu indicele de proliferare a elementelor Langhans oferă perspective de adîncire științifică a asistenței nou-născutului. În majoritatea cazurilor, un indice de proliferare crescut oglindește o stare de ischemie, de hipooxigenare placentară, de unde trebuie să derive „o vigilență” crescută în îngrijirea nou-născutului. În acest sens, indicele de proliferare langhansiană — care este ușor de determinat — cîștigă o valoare practică evidentă, cu toate incertitudinile care mai există în interpretarea de detaliu și finețe în fiziologia complexă a placentei.

Concluzii

1. Contrar vechilor concepții, care susțineau că elementele citotrofoblastului (celulele lui Langhans) dispar în a 2-a jumătate a sarcinii, cercetările din ultimul deceniu arată că celulele Langhans persistă în placenta normală la termen, în proporții variate de la caz la caz și de la zonă placentară la zonă placentară.

2. Persistența celulelor Langhans în placenta de vîrstă avansată nu constituie un indiciu de imaturitate, ci este expresia unui adevărat potențial

funcțional compensator al epiteliului vilozitar, care intervine prin proliferarea acestor elemente ori de câte ori apare un deficit anoxic placentar.

3. Persistența elementelor langhansiene și chiar proliferarea lor — devine evidentă în cazurile de anoxie vilozitară de durată mai lungă, determinată de dereglarea în circulația utero-placentară, care reduce aportul de oxigen spre placentă.

4. În condițiile de mai sus, proliferarea este mai marcată în disgravidiile tardive, severe și de durată mai lungă, și mai puțin exprimată în cazurile cu evoluție acută (infarctele placentare).

5. Proliferarea celulelor Langhans poate să apară în zone delimitate — „insule” — în funcție de blocarea limitată a unor porțiuni cotiledonare prin mase fibrinoide.

6. Atît persistența cît și gradul de proliferare a citotrofoblastului în placentă de vîrstă avansată nu au încă stabilite limite precise, datorită multor factori încă neelucidați. Totuși, proliferarea poate constitui un indiciu de ischemie placentară, factorul hotărîtor în declanșarea suferinței fetale intrauterine.

7. Practic, indicele de 20% vilozități cu celule Langhans prezente se poate echivala cu o funcție placentară normală, iar indicii ridicați (20—40%) și „foarte ridicați” (peste 40%), pot fi considerați expresie a ischemiei (anoxiei) placentare, cu repercursiuni negative asupra fătului (hipo-anoxia intrauterină).

8. În stadiul actual al cercetărilor, indicele de proliferare langhansiană poate fi adoptat „ca test” care oglindește — retroactiv — suferința fetală, de unde posibilitatea mai concretă de a lua măsuri terapeutice în îngrijirea din pricada neo-natală.

Sosit la redacție: 17 mai 1967.

B:b:ioografie

1. ANGHELESCU V. și colab.: Morfologia norm. și pat. (1962), 2, 137;
2. BRUSILOWSKY A. I.: Akuş. i ghin. Moscova (1966), 2, 3—6;
3. FOX H.: The Jour. of Obst. and Gyn. Brit. Comm (1964), LXX, 6, 885;
4. GABRIELESCU E. și colab.: Morfologia norm. și pat. (1963), 4, 323;
5. HERȘCOVICI P. și colab.: Probl. fizicpatol. neonat. Fd. Med. Buc. (1959);
6. KRASILNICOVA A. I.: Akuş. i ghin. (1966), 2, 8;
7. LISTER M. URSULA: Journ. of Obst. Gyn. Brit. Comm. LXXIII (1966), 3, 439;
8. RUZICKSKA G.: Gynecol. Pratique (1965), 14, 5;
9. SUCHAR A. și colab.: Obst. și Gin. (1957), 1, 53;
10. WIGGLESWORTH: The Journ. of Obst. and Gyn. Brit. Comm. (1964), LXXI, 6, 871;
11. WIGGLESWORTH S. J.: The Journ. of O. Gyn. Brit. Comm. (1962), LXIX, 3, 355.