

Disciplina de fiziopatologie (cond.: prof. dr. A. Cojocaru, doctor în medicină) a I.M.F.
și Clinica de Obstetrică și Ginecologie nr. 2 (cond.: conf. dr. C. Rădulescu, doctor
în medicină) din Tîrgu-Mureș

CONTRIBUȚII LA STUDIUL DISIMUNOGLOBULINEMIILOR LA PARTURIENTELE PRIMIGESTE ȘI MULTIGESTE

A. Cojocaru, A. Șchiopu, C. Rădulescu, Felicia Dulău, C. Suci, G. Borsai*

Fenomen fiziologic, gestația implică importante modificări funcționale și metabolice, expresie a adaptării organismului matern la noile condiții impuse de sarcină: scăderea proteinemiei totale, a albuminelor

*) Autorii mulțumesc cordial pentru sprijinul acordat la elaborarea lucrării prof. dr. Boga Kálmán șeful Clinicii de Obstetrică și Ginecologie nr. 1 Tîrgu-Mureș.
Asistența tehnică: Păcurar Laura și Oancea Floarea.

și gamaglobulinelor plasmatice, creșterea alfa- și betaglobulinelor serice precum și a lipidemiei totale, intensificarea secreției de aldosteron și ADH cu mărirea retenției hidrosaline și a volumului plasmatic, reprezintă numai un eșantion al modificărilor adaptative induse de sarcină (Musa și colab., 1967; Teodorescu—Exarcu și colab., 1977).

Țesuturile feto-placentare dispunând de antigene de histocompatibilitate diferite de ale mamei, reprezintă de fapt o veritabilă alogrefă transplantată în organismul matern, tolerată timp relativ îndelungat. Datele privind interacțiunea dintre reacțiile de rejet și de facilitare, interrelațiile dintre macrofage și limfocite, cooperarea dintre celulele T_h respectiv T_h și celulele B, tind să ofere baze experimentale pentru explicarea toleranței imunitare față de alogrefa feto-placentară (Taussig, 1974; Tai Yon Hu și colab., 1974).

Trofoblastul, asupra imunogenicității căruia nu există dubii (Douthwaite și Urbach, 1971; Botev și colab., 1982), deși in vivo nu manifestă proprietăți nocive (Behrman și colab., 1974), în anumite condiții induce formarea de anticorpi antitrofoblastici, responsabili după Morin și colab., (1975) de moartea intrauterină a fătului. Injectarea la animale gravide a anticorpilor antitrofoblastici din clasa IgG provoacă avort (Beer și colab., 1972).

Transferul transplacentar al imunoglobulinelor materne a fost confirmat pentru IgG₂, care spre deosebire de IgA și IgM străbat fără dificultăți „bariera” placentară. În cazul sensibilizării materne experimentale, fixarea anticorpilor citotoxici pe celulele țintă fetale nu provoacă efecte nocive, sarcina continuând să rămână și astăzi un „paradox imunologic”.

Intrucât clone diferite de limfocite sînt implicate în sinteza diverselor izotipuri (Park și Good, 1974) iar problema transferului diaplacentar al variatelor fracțiuni de imunoglobuline (Pecht și Eisen, 1983) rămîne deschisă, în lucrarea de față ne-am propus studiul modificărilor serice ale imunoglobulinelor A, G și M la primigeste și multigeste cu intenția de a stabili pentru început, incidența acestora precum și existența eventualelor disimunoglobulinemii la cazurile studiate.

Material și metodă

Cercetările s-au făcut pe 353 de persoane: 220 parturiente dintre care 46,8% primigeste iar 53,2% multigeste și 133 donatori de sînge. S-au dozat imunoglobulinele serice prin metoda imunodifuziunii radiale (Mancini și colab., 1965) utilizînd un ser standard preparat de noi (Cojocaru și colab., 1977), și controlat cu un standard Behring. Prelucrarea statistică a rezultatelor s-a făcut cu testul „t” al lui Student combinat cu studiul sensibilității și specificității oferit de posibilitățile de calcul prin teoria mulțumirilor și diagrame Venn (Olosz și colab., 1977).

Rezultate și discuții

Limitele concentrației imunoglobulinelor la donatorii sănătoși investigați exprimate în mg/100 ml ser ($\bar{x} \pm 2\sigma$) sînt, comparativ cu da-

tele Institutului Behring și ale lui Uffelman și colab., (1970, citat de 3), următoarele:

Imunoglobuline	Laboratorul de fiziopatologie	Behring	Uffelman
IgA	210 ± 52	270 ± 180	210 ± 44
IgG	1250 ± 135	1300 ± 500	1148 ± 195
IgM	125 ± 52	170 ± 110	102 ± 30

Incidența disimunoglobulinemiilor la primigeste a fost de 63%, la restul primigestelor (37%) concentrația serică a imunoglobulinelor fiind în limite normale. La multigeste disimunoglobulinemiile sînt prezente în 52,3% din cazuri, incidența disgamaglobulinemiilor fiind așadar mai frecventă cu aproximativ 10% la primigeste față de multigeste.

Repartizarea cazurilor de disgamaglobulinemie în funcție de tipul de disimunoglobulinemie și numărul sarcinilor este prezentată în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1

Tipurile de disimunoglobulinemie la parturiente

Tipul de disimunoglobulinemie	Concentrația serică a imunoglobulinelor			Total parturiente	Primi-geste	Multi-geste	Observații
	IgA	IgG	IgM				
—	n	n	n	94	38	56	1)
I	↓	n	↓	—	—	—	—
II	↓	↓	↑	—	—	—	—
II A	↓	↓	n	26	17	9	—
III	n	↓	n	19	9	10	—
IV	↓	n	n	—	—	—	—
IV C	↓	n	↑	—	—	—	—
V	n	n	↓	20	11	9	—
V A	n	n	↑	26	11	15	—
VI	n	n	n	—	—	—	2)
VII	↑	↓	↓	—	—	—	—
Alte tipuri	variabilă			35	17	18	—

1) Imunoglobuline în limite normale.

2) Sinteza normală de imunoglobuline nefuncționale.

Probabilitățile calculate care exprimă relația dintre disimunoglobulinemia diagnosticată și numărul gestațiilor sînt prezentate în tabelul nr. 2: pe liniile orizontale, cifrele superioare indică probabilitatea de apartenență a cazurilor, în funcție de numărul gestațiilor, la tipul respectiv de disimunoglobulinemie (coeficientul de specificitate φ); pe coloanele verticale, cifrele inferioare de la fiecare linie indică probabilitatea de apartenență a disimunoglobulinemiilor la grupele de parturiente investigate (coeficientul de sensibilitate η).

Tabelul nr. 2

Relația dintre disimunoglobulinemiile diagnosticate și numărul gestațiilor

Tipul de disimunoglobulinemie	Primigeste		Multigeste		Observații
	φ	η	φ	η	
—	0,404	0,369	0,596	0,479	1)
II A	0,654	0,165	0,346	0,077	—
III	0,474	0,087	0,526	0,085	—
V	0,550	0,107	0,450	0,077	—
V A	0,423	0,107	0,577	0,128	—
Alte tipuri	0,486	0,165	0,514	0,154	—

1) Imunoglobuline în limite normale. Explicații în text.

Nu am întîlnit pe lotul observat de parturiente tipurile I, II, IV, IV C și VII de disimunoglobulinemie. În schimb, pe lîngă tipurile III și V întîlnite în cazuistica noastră și menționate în literatura de specialitate, am identificat două tipuri noi pe care le-am denumit II A și V A. E de reținut că în lumina datelor actuale privind structura și funcția imunoglobulinelor, luînd în considerare clasificările moderne care fac apel la noțiunile de izotip, clasă, subclasă, tip, subtip, subgrupă, alotip și idiotip (Urbain și Cazenave, 1980; Mesrobianu și colab. 1978), analiza combinatorie arată că numărul variantelor de disimunoglobulinemie este imens.

Studiind repartitia disimunoglobulinemiilor pe cele două loturi de parturiente se constată că tipurile II A ($\varphi=0,654$) și V ($\varphi=0,550$) coincid mai frecvent cu sarcina la primigeste decît la multigeste ($\varphi=0,346$ și respectiv $\varphi=0,450$), diferențele fiind nete mai ales la tipul II A. Disimunoglobulinemiile III și V A sînt mai frecvente la multigeste, ultimele avînd o incidență cu 15,4% mai mare.

Analizînd variațiile coeficientului de sensibilitate constatăm că tipul

II A este o disgamaglobulinemie cu un coeficient mai mare de sensibilitate pentru primigeste ($\eta=0,165$), decît pentru multigeste ($\eta=0,077$). Pentru restul disimunoglobulinemiilor există o repartizare aproape uniformă a acestora la parturientele investigate.

În ceea ce privește tipul VI de disimunoglobulinemie e posibil ca unele din parturientele cu valori normale ale imunoglobulinelor să aparțină la acest tip, dar o atare aserțiune ar necesita confirmări experimentale ale caracterului nefuncțional al acestor imunoglobuline.

Studiul variațiilor serice ale izotipurilor materne prezintă interes nu numai pentru stabilirea tipului de disimunoglobulinemie dar și pentru estimarea funcției placentei (Briese și Straube, 1983), a statusului imun al gravidei, precum și pentru o mai bună înțelegere a corelațiilor imunologice materno-fetale (Amino și colab., 1978; Tatra și colab., 1974; Briese și colab., 1983).

Concluzii

1. Dozarea imunoglobulinelor serice la 353 subiecți sănătoși dintre care 220 parturiente relevă prezența disgamaglobulinemiilor la 57,3% din totalul parturientelor investigate.

2. Se constată o frecvență mai mare a disimunoglobulinemiilor la primigeste (63%), față de multigeste (52,3%).

3. În raport cu tipurile clasice cunoscute din literatura de specialitate de disimunoglobulinemie se constată prezența a două tipuri noi notate cu II A și V A.

4. La primigeste există o incidență crescută a disimunoglobulinemiei de tipul II A și o repartiție relativ uniformă a celorlalte tipuri decelate.

5. Incidența mai mare a disimunoglobulinemiei de tipul V A și o frecvență relativ crescută a celorlalte tipuri la multigeste sugerează modificări ale „statusului imun” consecutive adaptării organismului la condiția biologică creată de sarcinile repetate.

Bibliografie

1. Amino N., Tanizawa O., Myai K., Tanaka F., Hayashi C., Kawashima M., Ichihara K.: *Obstet. and Gynecol.* (1978), 52, 415; 2. Beer A. E., Billingham R. E., Yong S. L.: *J. exp. Med.* (1972), 135, 1117; 3. Behringwerke A. G.: Partigen Immunodiffusionsplatten, Frankfurt am Main, 1974; 4. Behrman S. J., Yoshida T., Amano Y., Paine P.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* (1974), 118, 616; 5. Berceanu St., Păunescu E.: *Biologia și patologia imunității*, Ed. Acad. R.S. România, București, 1981; 6. Botev B., Kehayov I., Kyurkchiev S.: 5th European Immunology Meeting, Abstracts, Istanbul, 1982, 250; 7. Briese V., Straube W.: *Zbl. Gynäkol.* (1983 a), 105, 1319; 8. Briese V., Straube W.: *Zbl. Gynäkol.* (1983 b), 105, 977; 9. Briese V., Straube W., Brock J., Stark K. H., Lorenz U.: *Zbl. Gynäkol.* (1983), 105, 907; 10. Cojocaru A., Schiopu A., Voloc N.: *Rev. med.* (1977), 23, 106; 11. Douthwaiter R. M., Urbach G. I.: *Amer. J. Obstet. Gynec.* (1971), 109, 1023; 12. Mancini G., Carbonara A. O., Herman J. F.: *Immunochemistry* (1955), 2, 235; 13. Mesrobian L., Ghiculescu V., Toma C.: *Lección de imunologie*, vol. I—III, Lit. Acad. Șt. Med., București, 1978.

curești, 1978; 14. *Morin P., Tescher M., Alcalay D., Coquin C., Engelmann P.*: J. Gynec. Obstet. Biol. Reprod. (1975), 4, 883; 15. *Musa B. U., Doe R. P., Seal U.S.*: J. clin. Endocr. (1967), 27, 1463; 16. *Olosz E., Voloc N., Monoki Șt.*: Rev. med. (1977), 23, 21; 17. *Park B. H., Good R. A.*: Principles of Modern Immunobiology, Lea and Febiger, Philadelphia, 1974; 18. *Pecht I., Eisen H. N.*: Conformation and biological activity of antibody molecules, 5th International Congress of Immunology, Kyoto, 1983, W-101; 19. *Tai Yon Hu, Waksman B. H., Treffers P. H.*: J. exp. Med. (1974), 139, 13; 20. *Tatra G., Gruber W., Breitenacker G.*: Arch. Gynäkol. (1974), 217, 113; 21. *Taussig M. J.*: Nature (1974), 248, 236; 22. *Teodorescu—Ed. med. București*, 1977; 23. *Urbain J., Cazenave P. A.*: Idiotype, allo-
type and network regulation, in: 4th International Congress of Immunology, Abstracts, Paris, 1980, 2.1.01—2.6.12.

Sosit la redacție: 16 februarie 1984.

A. Cojocaru, A. Șchtopu, C. Rădulescu, Felicia Duldu, C. Suci, G. Borsai

CONTRIBUTIONS TO THE STUDY OF DYSIMMUNOGLOBULINAEMIA IN PRIMIPARA AND MULTIPARA

The authors have studied the distribution of dysimmunoglobulinaemia in primipara and multipara. The assay of serum immunoglobulins in 353 healthy women, of whom 220 being parturients, revealed the presence of dysgammaglobulinaemia in 57.3% of all the parturients investigated. They found a higher frequency of dysimmunoglobulinaemia in primipara (63%) as compared with multipara (52.3%). As against the classical types known from the literature on dysimmunoglobulinaemia, they pointed out the presence of two new types designated with II A and V A. In primipara there is high incidence of dysimmunoglobulinaemia of type II A, and the distribution of other types revealed is comparatively uniform. The higher incidence of dysimmunoglobulinaemia of type V A and a relatively high frequency of the other types in multipara suggests some modifications of the "immune state" due to the adaptation of the biological condition brought about by repeated pregnancies.