

## **IMMUNITAT DEL NADÓ**

Comunicació presentada el dia 9 de desembre de 1965 pel doctor

**ANTONI RODRÍGUEZ i TORRES**

Professor adjunt de la 2.<sup>a</sup> càtedra de Microbiologia i Higiene  
a la Facultat de Medicina de Barcelona

L'existència d'un cert grau d'immunitat o de resistència per part dels nou nats a certes malalties és un fet que lògicament fou advertit pels metges en exercici molt abans que tan sols es conegués la causa de les malalties infeccioses, molt abans, per tant, del desenvolupament de la Bacteriologia i la Immunologia.

Fins als temps del gran EHRLICH la resistència del nadó era atribuïda a transmissió hereditària; bé és veritat que la diferenciació entre el que nosaltres considerem avui com a hereditari i com a congènit, no era clarament establerta. El 1892 EHRLICH demostrà la transmissió passiva d'anticossos al fetus a través de la placenta i de la llet materna. De llavors ençà la bibliografia mundial és plena d'experiències i de comprovacions sobre la immunitat del nadó.

Ara: si des de llavors no ha estat possible de dubtar de la transmissió dels anticossos de la mare al fetus, el mecanisme pel qual té lloc aquesta cessió ha estat molt discutit, i encara avui no tots els autors estan plenament d'acord en tots els punts.

Examinarem, en primer lloc, quins són els orígens i els camins proposats pels anticossos fetals.

En relació amb l'origen s'han sostingut dues teories:

1. Origen fetal.
2. Origen matern.

1. *L'origen en el fetus* dels anticossos que el nadó presenta en el moment de la naixença deu acceptar una estimulació directa dels teixits fetals per l'antigen. Aquest origen únicament pot acceptar-se en certs casos de toxoplasmosi congènita i en algunes experiències d'immunització de gestants amb grans dosis antigèniques.

Quan es detecten anticossos procedents d'una immunització materna antiga, en absència, per tant, de l'antigen, llur origen no pot trobar-se en el fetus.

La teoria de l'origen fetal, definitivament abandonada, ha donat pas, en època recent, al suggeriment que la placenta humana pot ésser un òrgan formador d'immunoglobulines. Diversos autors, efectivament, han defensat que la placenta pot fabricar activament immunoglobulines basant-se en arguments morfològics, bioquímics, electroforètics o immunoelectroforètics poc convincents.

Recentment, per tècniques extraordinàriament fines com és la injecció d'aminoàcids marcats amb  $C^{14}$  i per la utilització d'anticossos fluorescents, s'ha demostrat d'una manera definitiva que la placenta humana no és capaç de sintetitzar immunoglobulines en condicions normals. Això no obstant, en certes condicions patològiques sembla que és capaç de fabricar-les. GOOD i col. en 1957 observaren que una mare agammaglobulinèmica posseïa la capacitat de fabricar anticossos antitífics en el transcurs del tercer trimestre de l'embaràs, però no abans ni després de l'infantament; el nou nat tampoc no posseïa aquesta capacitat.

2. *L'origen matern* dels anticossos del nadó és molt més comú, l'origen fetal essent un fet excepcional. Però els anticossos materns poden seguir tres camins diferents per a arribar al fetus:

- A) Per transmissió placentària.
- B) A través del calostre i de la llet materna.
- C) Per concentració en líquid amniòtic i absorció pel tub digestiu fetal.

La importància relativa de cadascuna d'aquestes vies varia amb l'espècie animal. Algunes espècies disposen de les tres vies, altres de dues, i algunes d'una sola.

Des dels treballs de KUTTNER i RATNER el 1923, i de MASON i col. el 1930, és clàssic d'explicar les diferències en la transmissió de la immunitat humoral de la mare al nou nat per les diferències d'estructura de les placentes dels diversos mamífers, d'acord amb la classificació de tipus placentaris de GROSSER, que admet:

1. *Placenta epiteriocorial*, que interposa sis capes cel·lulars entre la circulació materna i la fetal. La transmissió per la placenta és impossible. Els seus prototipus són el porc i el cavall.
2. *Placenta sindesmocorial*, que interposa cinc capes cel·lulars entre la sang materna i la fetal. Tampoc no existeix la transmissió placentària. Espècies tipus: moltó, cabra, bòvids.
3. *Placenta endoteliocorial*, que interposa quatre capes. És el tipus de placenta dels carnívors, gossos i gats, que poden rebre anticossos per via placentària o, millor, per la via alantoidea.
4. *Placenta hemocorial*, que interposa solament tres capes i correspon als primats i a l'home. Representa el més alt grau de transmissió placentària.

Molts autors admeten també, amb MOSSMAN, que alguns animals com els conills, els conills d'índies, la rata i el ratolí, tenen un cinquè tipus de placentació:

5. *Placenta hemoendotelial*, que solament interposa una capa entre ambdues circulacions. La transmissió es fa per via placentària o alantoidea.

Aquesta classificació ha estat molt criticada perquè és excessivament rígida i es basa en tècniques histològiques no gaire rigoroses. Això no obstant, en línies generals, continua acceptant-se.

Aquestes diferències de placentació expliquen que alguns fetus animals arribin al part sense cap mena d'immunitat passiva, i la rebin després amb el calostre i la llet materna. La fisiologia digestiva del nou nat està, en aquests animals, especialment adaptada per a aquesta circumstància i presenten una absorció digestiva augmentada i una mancança de ferments digestius. També aquestes diferències de placentació expliquen que, al contrari, altres fetus rebin tota llur immunitat a través de la placenta, no exercint-hi cap paper el calostre ni la llet materna.

La vaca, el mollar, la cabra, el porc i el cavall es troben en el primer grup, i les rata-pinyades, els primats i l'home, en el segon.

D'altra banda, les espècies que tenen placentació endoteliocorial (gosos, gats), i alguns de placentació hemoendotelial (conill, rata, ratolí, conill d'índies) reben llur immunitat passiva abans i després de la naixença; abans, per via placentària exclusivament (gos?, gat?), o per mitjà del sac vitel·lí (rata); i després pel calostre i la llet materna (ratolí, rata). El conill i el conill d'índies, de placenta hemoendotelial, reben els anticossos exclusivament abans de la naixença pel sac vitel·lí.

#### MECANISME DE LA IMMUNITAT NEONATAL EN L'HOME

##### 1. *Transmissió placentària*

Està perfectament demostrat que en l'home, l'única via de transmissió dels anticossos materns és la placentària.

Basant-se en criteris funcionals, PAGE ha proposat una classificació de les substàncies que travessen la placenta humana en quatre grups:

1. Substàncies per al manteniment de l'homeostasi bioquímica.
2. Substàncies per a la nutrició fetal.
3. Substàncies per a la creixença fetal i l'embaràs.
4. Cèl·lules i anticossos.

Vegem com es comporta la placenta humana en relació amb els anticossos.

Els anticossos són immunoglobines, i els nostres coneixements actuals ens permeten d'assegurar que els anticossos van lligats a les globulines gamma i beta. (Taula 1.)

IMMUNOGLOBULINES

$\gamma$		$\beta_{2A}$	$\beta_{2M}$	$\beta_{2B}$	$\beta_4$
C.s: 7 S p.m: 160.000		Glicoproteïna C.s: 7 S p.m: 160.000	Glicoproteïna C.s: 19 S p.m: 1.000.000	Forma part del sistema complement	No immuno- globulina

TAULA 1

En línies generals, la placenta humana permet el pas dels anticossos lligats a les gammaglobulines, i reté les beta<sub>2M</sub> i una gran part de les beta<sub>2A</sub> globulines.

2. *Transmissió dels anticossos pel calostre i la llet en l'espècie humana*

Tots els autors que han estudiat aquesta qüestió estan d'acord que aquesta via de transmissió no exerceix cap paper en l'espècie humana. Aquesta conclusió tan taxativa es basa en això:

1. Els anticossos es troben en el calostre i en la llet materna generalment en molt menor proporció que en el sèrum matern i fetal.
2. No es detecta un augment del títol d'anticossos com a conseqüència de la lactància materna.
3. Finalment, les més serioses experiències (immunolectroforesi i immunoquímica) permeten de concloure que el nou nat normal no és capaç d'absorbir les globulines inalterades.

Acceptades les coses d'aquesta manera, se'ns acut de preguntar-nos: ¿com s'explica la reconeguda major resistència a les infeccions, dels lactants alimentats amb llet materna?, i llur menor mortalitat?

D'acord amb DE MURALT podem acceptar que això és degut a molts altres factors que no tenen cap relació amb els anticossos materns:

1. La llet materna té una major proporció de proteïnes i aminoàcids, els quals, a part el major grau de nutrició que proporcionen, donen lloc a una major resposta en la producció activa d'anticossos.
2. La llet de dona conté més substàncies antibacterianes i antivíriques que no la de vaca. Entre altres, conté 150 U. de liozima per cc., cosa que no té la de vaca. Conté el factor bifidogen, que afavoreix l'aparició d'una flora on domina el *Lactobacillus bifidus*, i on els *colibacillus*, *estreptococcus* i *estafilococcus* són escassos. Això afavoreix la utilització dels aminoàcids i la síntesi de vitamines del grup B.
3. La llet de dona té hormones corticosteroides en quantitat important. És coneguda l'acció beneficiosa d'aquests corticosteroides sobre la toxicosi del lactant.
4. Les seves condicions higièniques són en general millors.

### 3. *Transmissió dels anticossos a través del líquid amniòtic en l'home*

Les experiències de BRAMBELL i col. han demostrat que, en el conill, els anticossos materns són segregats en la llum uterina, i que d'allí passen a l'esplacnopleura i a la circulació vitelina.

Exclosa la via calostrat, en l'home, l'única alternativa a la via placentària seria similar a aquesta. Des de la sang materna els anticossos passen a la placa corial i a l'amni subjacent de la placenta. Els anticossos amb el líquid amniòtic passarien el tracte digestiu i respiratori del fetus durant els seus moviments de deglució i d'aspiració. Des de l'intestí o el pulmó passarien a la circulació fetal pel l'entodermo.

El líquid amniòtic conté immunoglobulines beta<sub>2</sub>A, beta<sub>2</sub>M i gamma, bé que en quantitats molt petites. Això no obstant, al final de l'embaràs, el fetus ingereix 500 cc. de líquid amniòtic per dia, i el tal líquid és enterament renovat cada tres hores. D'aquesta manera les condicions necessàries per al pas important d'anticossos es compleixen.

Però,

- a) Experiències amb I<sup>131</sup> en fetus humans de tres mesos han demostrat que el fetus és capaç de reabsorbir les globulines injectades en la cavitat amniòtica, cosa que no passa en l'embaràs a terme (Rhesus).
- b) El líquid amniòtic conté globulines beta<sub>2</sub>A, beta<sub>2</sub>M i gamma; el sèrum del cordó només té pràcticament globulines gamma.
- c) Els fetus afectats d'atrèsia esofàgica tenen una taxa d'anticossos igual que els normals.
- d) Les gammaglobulines trobades en el meconi del nadó normal són

idèntiques antigènicament que les trobades en el meconi d'infant amb atrèsia d'esòfag. Aquestes globulines procedeixen de secreció intestinal (fuga proteica).

- e) La presència d'anticossos en el líquid amniòtic és pràcticament insignificant, com han demostrat els estudis sobre antistreptolisines, antistafilolisines, proteïna C reactiva, i els estudis de LIPTON i STEIGMAN i nosaltres sobre els anticossos antipoliomielítics.

#### FACTORS QUE INFLUEIXEN EN LA IMMUNITAT NEONATAL

Aclarit ja el concepte que en l'home solament s'efectua la transmissió d'anticossos per la placenta, vegem de què depèn la immunitat d'un nou nat. Els factors que hem de considerar són tres:

1. Patró d'anticossos de la mare.
2. Grau de permeabilitat placentària.
3. Temps de gestació.

1. *El patró d'anticossos* materns depèn de l'edat de l'embarassada, de l'àmbit epidemiològic en què viu i de la seva experiència antigènica individual.

És de la més gran importància valorar degudament aquestes circumstàncies. En l'avaluació del grau d'immunitat antipoliomielítica neonatal, com a exemple molt típic, l'ambient epidemiològic és decisiu. En el nostre estudi de cent mares, i llurs infants, a Barcelona, solament una estava desprotegida enfront dels tres tipus de virus polio: es tractava d'una jove escandinava.

2. *Tipus d'anticossos.* En línies generals, suposant un bon títol d'anticossos en la mare, el nen neix *ben dotat* d'antitoxines (diftèria, tètanus, escarlatina), antihemolisines (estreptolisines, estafilolisines) anticossos antivírics (xarampió, poliomièlitis, rubèola, herpes, grip, galteres, adenovirus, etc.) i desviadors del complement en la toxoplasmosi; i també travessen la barrera placentària amb facilitat els anticossos anti-Rh incomplets.

Passen la barrera placentària *amb una certa dificultat* els antibacterians en general, els d. del c. en la sífilis, les isoaglutinines anti-A i anti-B.

*No passen en absolut* certs anticossos antibacterians (com els anti-O del B. Eberth, o els anti-coli O i H), les reagues de l'allèrgia, la proteïna C reactiva i els anticossos anti-Rh complets.

3. *Temps de gestació.* Els anticossos apareixen en el fetus cap a la meitat de la gestació. Pràcticament, en relació amb el nivell d'anticossos els prematurs tenen un patró semblant al dels nascuts a terme. Nosaltres

hem demostrat la presència d'anticossos antipoliomielítics en un prematur del sisè mes.

La duració de la immunitat passiva després de la naixença depèn sobretot del nivell en el moment de néixer, car el que la regula és la vida mitjana de les immunoglobulines, que es considera entre 25 i 35 dies. Amb això, els títols més alts poden donar títols apreciables fins als 9 mesos, però es considera que poden conferir protecció al nou nat fins als 6 mesos.

La immunització activa, que no tractarem aquí, comença relativament aviat, com s'observà en un cas curiós, citat GOOD i ZAK, d'un nen nascut d'una mare agammaglobulinèmica, que, sense tenir gammaglobulina a l'hora del naixement, començà a produir-la al segon mes de vida.

Avui hom admet que la immunització activa del nadó és possible bastant aviat si s'empra un estímul adequat. La maduració dels mecanismes es basa en el temps de vida extrauterina, i no en el grau de maduresa fisiològica (prematur).

Assenyalem, encara, que el nou nat amb títols d'anticossos passius respon malament a la immunització activa. Els anticossos passius interfereixen la producció dels actius. Malgrat això, baldament la resposta en cas d'alt nivell d'anticossos passius sigui escassa, la resposta a una segona estimulació és sempre elevada (reacció de record).

Finalment examinem a la Taula 2 les possibles infeccions del lactant en l'aparició i les característiques de les quals influeix llur immunitat passiva.

De l'observació hom dedueix que la varicella i la tosferina, entre les malalties típicament infantils, formen un primer grup en el qual la immunitat passiva és sempre deficient.

INFECCIONS DEL LACTANT

	<i>Mare susceptible</i>	<i>Mare immune</i>
Xarampió	Greu	—
Varicella	Lleugera-moderada	Lleugera
Hepatitis A.	Greu	—
Poliomielitis	Moderada-greu	—
Herpes	Greu	—
Tosferina	Greu	Moderada-greu
Diftèria	Greu	—
I. Estreptocòcica		Lleugera
I. Estafilocòcica		Lleugera
B. Coli		Moderada-greu

TAULA 2



Un altre grup és format per les restants malalties víriques i les malalties per gèrmens exotòxics, en les quals la immunitat passiva en els infants nascuts de mare immune és sempre important.

I un tercer grup en el qual els gèrmens causals per llur extraordinària diversitat antigènica no permeten una immunitat vàlida de la mare.

### DISCUSSIÓ

*Dr. F. CARRERES*

Felicita el doctor RODRÍGUEZ per la importància d'aquest tema per a resoldre la conducta del tocòleg sobre si cal fer una vacunació o altra sistemàtica de la gestant, i en cas afirmatiu, a quin moment, atès que la vacunació amb virus viu feta precoçment pot ésser teratògena, i realitzada en el tercer trimestre d'embaràs pot no donar la immunitat del nadó desitjada.

És interessant l'afirmació d'un treball francès (MAYER ? i col·laboradors) que existeixen un gran nombre de gestants que pateixen una pòlio inaparent i que dona lloc a una immunitat del nadó.

*Dr. VIDAL i SIVILLA*

Desitja únicament preguntar al doctor RODRÍGUEZ com ha obtingut les mostres de líquid amniòtic humà en les seves investigacions. I també si hom ha investigat la presència d'anticossos en líquids obtinguts per amniocentesi en períodes anteriors al part.

*Dr. VINYES*

Li ha agradat molt l'exposició feta pel doctor RODRÍGUEZ perquè ha sintetitzat en poques paraules una visió molt ampla del tema.

Solament voldria destacar el fet que en casos molt especials s'ha pogut demostrar el pas d'anticossos a la circulació del nou nat per via digestiva. Concretament, el doctor JOSEP ANTONI GRÍFOLS, fent ingerir sèrum humà amb alt títol d'anticossos anti-Rh en infants Rh-negatius el primer dia de vida, demostrà el pas d'una certa quantitat d'anticossos a la circulació. Això no invalida en res les opinions del doctor RODRÍGUEZ, ja que aquest pas no és possible si no és el primer dia de vida, i és molt limitat;

per tant, no té cap interès quant a possible caràcter protectiu dels anticossos ingerits amb la llet materna.

*Dr. RODRIGUEZ i TORRES*

Agraeix al doctor CARRERES les seves paraules agradables i, atès que el tema de la immunització de la gestant ultrapassa els límits d'aquesta sessió, només vol assenyalar la contraindicació formal de les vacunes per virus viu.

Ha d'indicar al doctor VIDAL I SIVILLA que la presa de L. A. s'ha fet amb *Macacus rhesus* en diferents temps de gestació; no coneix dades semblants en l'home.

Quant a les observacions del doctor VINYES, i acceptada la possibilitat que exposa, creu que ha d'ésser excepcional sense desmerèixer el concepte general que el nadó solament deu la seva immunitat a la transmissió placental.