

## PARTICULARITĂȚI ALE APĂRĂRII ANTIINFECȚIOASE LA NOU-NĂSCUT

### *Characteristic features of anti-infectious defense in newborns*

**Prof. Dr. Valeriu Popescu**

*Clinica de Pediatrie, Spitalul Clinic de Copii „Dr. Victor Gomoiu“, București*

#### REZUMAT

Lucrarea prezintă:

- *Mecanismele nespecifice de apărare antiinfecțioasă*: barierele cutaneomucoase; colonizarea porților de intrare cu flora microbiană maternă; răspunsul inflamator la agresiunea și invazia tisulară de către microorganisme prin efecte sistemice (febră; intervenția proteinelor de fază acută; a proteinelor sistemului complementului; a anticorpilor; intervenția componentelor celulare ale răspunsului inflamator: sistemul fagocitar, eozinofilele și limfocitele), ca și efecte locale.
- *Mecanismele specifice de apărare antiinfecțioasă* (celulele sușe – limfoide pre-B și pre-T), limfocitele T, limfocitele B; imunoglobulinele M, G, A, E, D.
- *Interacțiunile celulare în cursul răspunsului imunitar cu rol în expresia și modularea imunității la nou-născut.*

Acestea prezintă o serie de particularități legate de: capacitatea de sinteză a anticorpilor net inferioară la nou-născut; secreția scăzută de prostaglandină E2 a monocitelor; producerea de interferon gamma profund diminuată după stimularea limfocitelor cu PHA (phytohemagglutinine).

**Cuvinte cheie:** particularități ale apărării antiinfecțioase, nou-născut.

#### RÉSUMÉ

##### Particularités de la défense anti-infectieuse chez le nouveau-né

L'auteur presents:

- *Les mécanismes immunitaires non spécifiques et spécifiques du nouveau-né:*  
– *Mécanismes immunitaires non spécifiques* comprennent: les barrières (intégrité de la peau et des muqueuses; intégrité des barrières chimiques: acidité gastrique; enzymes du tube digestif; acides gras bactériostatiques de la peau; lysozyme des sécrétions conjonctivales, nasales et salivaires; les facteurs de défense circulants: acides gras, cholestérol et lipoprotéines plasmatique; oligo-éléments et vitamines).  
Les carences d'un certain nombre de ces facteurs peuvent avoir une incidence sur la réponse immunitaire.  
La réponse inflammatoire avec: les effets cliniques (fièvre), effets biochimiques (les protéines de la phase aiguë de l'inflammation, les protéines du système du complément, les anticorps), effets cytologiques (les composantes cellulaires: polynucléaires neutrophiles, les monocytes circulantes, les macrophages tissulaires, les éosinophiles et les lymphocytes).  
– *Mécanismes immunitaires spécifiques* avec les cellules impliquées: les cellules souches lymphoïdes communes aux cellules pré-B et pré-T, les lymphocytes B; immunoglobulines G, M, A, E, D.

- *Intéactions cellulaires dans l'expression et la régularisation de l'immunité*

L'immunité à médiation cellulaire et l'immunité à médiation humorale sont étroitement dépendantes de différents signaux émis par les cellules accessoires, lymphocytes T helpers, lymphocytes T suppressseurs. Cette communication est médiée par des produits des sécrétion solubles: lymphokines, monokines. Par ailleurs, la plupart des réponses immunes sont contrôlées par *le complexe majeur d'histocompatibilité; ou système HLA.*

**Mots clé:** défense anti-infectieuse; particularités; nouveau-né.

## PARTICULARITĂȚI ALE APĂRĂRII ANTIINFECȚIOASE LA NOU-NĂSCUT

Apărarea copilului față de infecții este asigurată de:

- *mecanisme de apărare nespecifică* (mijloace de apărare imediată, care nu necesită expunere prealabilă la microorganisme sau antigene);

- *mecanisme de apărare specifică* (mecanisme imunitare, mult mai elaborate, care nu intră în joc decât după expunerea la agentul patogen și implicând intervenția limfocitelor imunocompetente și a produselor acestora – limfokine și imunoglobuline – acestea din urmă constituind substratul funcției de anticorpi).

Aceste mecanisme de apărare antiinfecțioasă sunt insuficient maturate și mai puțin eficiente comparativ cu copilul mare și adultul, dezvoltarea lor fiind direct corelată cu vârsta gestațională și post-natală.

## 1. MECANISMELE NESPECIFICE DE APĂRARE ANTIINFECȚIOASĂ

### 1.1. Barierele cutano-mucoase

Primul mecanism pe care microorganismul îl opune microorganismelor patogene este reprezentat de barierele cutanomucoase, a căror funcție de apărare antiinfecțioasă depinde de:

- integritatea anatomică a pielii și mucoaselor; prezența filmului de mucus și mișcările permanente ale cililor vibraționali la nivelul mucoaselor căilor respiratorii superioare;
- integritatea componentelor chimice ale acestor bariere: aciditatea sucului gastric, enzimele tubului digestiv, acizii grași cu acțiune bacteriostatică de la nivelul pielii, lizozimul secrețiilor conjunctivale, nazale și salivare.

La nou-născut – și îndeosebi la prematur – componenta anatomică a acestor mecanisme de barieră este insuficient maturată: tegumentele sunt mai subțiri și mai permeabile, fosele nazale și sinusurile paranazale sunt insuficient dezvoltate, iar sistemul mucociliar este imatur și mai puțin eficient. De asemenea, și componenta chimică a mecanismelor de barieră este insuficient dezvoltată (aciditatea sucului gastric este mai mică și secreția enzimelor digestive mai redusă; de asemenea, cantitățile de acizi grași, cu acțiune bacteriostatică, de la nivelul pielii și conținutul în lizozim al secrețiilor nazale sunt mai scăzute).

### 1.2. Colonizarea porților de intrare

Îndată ce părăsește mediul steril uterin, nou-născutul este rapid colonizat de flora microbiană maternă. Germenii saprofiți se plantează la nivelul porților de intrare în câteva ore. La nivelul căilor aeriene superioare, flora microbiană normală este reprezentată de streptococul viridans, *neisserii* saprofit și pneumococ; la nivelul pielii predomină *Staph. epidermitis*, iar flora normală a tubului digestiv este reprezentată de enterobacterii, enterococi, germeni anaerobi și *Candida albicans*.

Această ecologie microbiană protejează nou-născutul față de germenii patogeni agresivi și trebuie strict respectată de măsurile de igienă generală și antisepsie, cu o grijă deosebită în a limita la maxim orice risc de contaminare iatrogenă,

rezultat din măsurile terapeutice sau intervențiile la mamă sau nou-născut.

Se cunosc o serie de situații de risc infecțios crescut din acest punct de vedere: prematurul îngrijit în secțiile de terapie intensivă; nou-născutul reanimat la naștere; nou-născutul supus intervențiilor chirurgicale pentru corectarea malformațiilor congenitale ș.a.

### 1.3. Răspunsul inflamator

Agresiunea și invazia tisulară de către microorganisme declanșează – în condiții normale – o secvență de evenimente denumită *răspuns inflamator* și care comportă o serie de *efecte sistemice* (febră, intervenția proteinelor de fază acută, a proteinelor sistemului complementului, a anticorpilor, intervenția componentelor celulare ale răspunsului inflamator: sistemul fagocitelor, eozinofilele și limfocitele), ca și *efecte locale*.

#### 1.3.1. Febra

Este rezultatul unei activități metabolice crescute, ca urmare a eliberării unui *factor pirogen leucocitar* și a unui răspuns modificat termoregulator hipotalamic. Pirogenul leucocitar este eliberat de monocitele sângelui periferic și de macrofagele tisulare; el crește rezistența față de infecții. Este foarte apropiat de alte două produse secretate de macrofag (factorul de stimulare al limfocitelor T și factorul de stimulare al limfocitelor B). El activează polimorfonuclearele prin stimularea fagocitozei, bactericidiei și eliberarea substanțelor active din granulații.

La nou-născut, răspunsul febril este incomplet maturat; febra nu constituie un indicator fidel al infecțiilor.

#### 1.3.2. Intervenția proteinelor de fază acută

Concentrația plasmatică a acestor proteine crește mai mult sau mai puțin rapid în cursul reacției inflamatorii, prin sinteză hepatică crescută. Proteinele de fază acută au și valoare diagnostică, întrucât concentrația lor plasmatică crește în cca 95% dintre reacțiile inflamatorii din infecțiile neonatale (este notabil faptul că răspunsul acestora este fals negativ în infecțiile cu streptococ din grupul B).

**Proteina C reactivă (CPR).** Intervine în apărarea antiinfecțioasă prin capacitatea sa de a fixa C<sub>1</sub> și de a activa sistemul complementului pe calea clasică, posedând astfel proprietăți care depind de acțiunile complementului (opsonizarea, mobilizarea și activarea fagocitelor). Are și proprietatea de a se fixa pe unele populații de celule mononucleare

posedând receptorul Fc pentru imunoglobuline (unele subpopulații de celule T, monocitele și celulele NK).

CPR este proteina a cărei concentrație serică reflectă cel mai fidel și sensibil procesul inflamator. Concentrația normală plasmatică la nou-născut este identică cu aceea de la adult (sub 5 mg/l). Sinteza sa hepatică este foarte rapidă, ceea ce face ca în caz de infecție nivelurile plasmatică să ascensioneze în 12-24 ore.

CPR constituie cel mai bun indicator proteic pentru diagnosticul precoce al unei infecții bacteriene, acestea conducând la creșteri mult mai mari ale concentrației serice a CPR comparativ cu infecțiile virale (concentrațiile serice cresc în infecțiile bacteriene de 100-1.000 de ori). De asemenea, urmărirea variațiilor concentrațiilor serice ale CPR are valoare în monitorizarea răspunsului la tratament în infecțiile bacteriene; în caz de răspuns favorabil, nivelurile serice se normalizează către ziua a 5-a; o ascensiune secundară traduce o rezistență la tratamentul antiinfecțios sau existența unui focar infecțios secundar.

**Orosomuroidul.** Este mai puțin fiabil în diagnosticul precoce al infecțiilor neonatale, întrucât creșterea nivelurilor sale serice este întârziată cu câteva ore în raport cu CPR și, de asemenea, din cauza variațiilor fiziologice în cursul primelor zile de viață, nivelurile plasmatică fiind influențate de vârsta gestațională și de vârsta postnatală.

La nou-născut, concentrațiile plasmatică sunt inferioare acelor de la adult (valori medii de 0,13 g/l între 25-32 săptămâni de vârstă gestațională, 0,15 g/l între 33-37 săptămâni și 0,18 g/l între 38-41 de săptămâni vârstă gestațională. Postnatal, nivelurile serice cresc rapid, ajungând la 0,50 g/l la finele primei săptămâni de viață).

Se pare că valoarea sa constă în special în ghidarea deciziei de întrerupere a tratamentului unei infecții bacteriene neonatale, nivelurile normale plasmatică permițând afirmarea vindecării.

**Ceruloplasmina.** Are o acțiune de protecție tisulară contra efectelor toxice ale ionilor superoxid eliberați în cursul activării fagocitelor și ceruloplasmina demonstrează niveluri crescute în cadrul reacțiilor inflamatorii din infecțiile neonatale, dar valoarea sa diagnostică este redusă în practica curentă.

**Antiproteazele** ( $\alpha$ 1-antitripsina =  $\alpha$ <sub>1</sub> AT,  $\alpha$ <sub>1</sub>-antichimotripsina). Au un rol protector contra enzimelor proteolitice (tripsină, elastază, colagenază, plasmină) eliberate în cursul activării fagocitelor. Unele din aceste antiproteaze au și efecte imunomodulatoare.

### 1.3.3. Acțiunile complementului seric

Sistemul complementului este reprezentat de 20 de componente proteice plasmatică; joacă un rol important în apărarea antiinfecțioasă, participând atât la sistemele de apărare nespecifică, cât și la cele specifice (reacțiile imunitare). Componentele sale sunt activate în cascadă, pe două căi – clasică și properdinică; activarea este inițiată de complexe antigen-anticorp, de componentele polizaharidice ale peretelui bacterian ș.a.

O serie de produse sau fragmente rezultate din reacțiile enzimatică de activare au activitate biologică:

- C<sub>3a</sub> și C<sub>5a</sub> contribuie la creșterea permeabilității vasculare și sunt puternic chemostatici pentru polimorfonucleare;
- alte fragmente ale C<sub>3</sub> stimulează fagocitoza prin aderența la suprafețele bacteriene pe de o parte, și pe de altă parte la suprafața unor celule cu activitate fagocitară, în special polimorfonucleare neutrofile, care au receptori pentru C<sub>3b</sub>.

Studiile efectuate la nou-născut au demonstrat importante perturbări (temporare) în activitatea sistemului complementului seric:

- La prematur, activitatea totală a complementului seric (CH<sub>50</sub>) este scăzută comparativ cu nou-născutul la termen. Se observă, de asemenea, o scădere semnificativă a concentrațiilor C<sub>1q</sub>, C<sub>4</sub> și C<sub>3</sub>; există o corelație semnificativă între greutatea la naștere, vârsta gestațională și concentrațiile serice ale acestor componente.
- Unele studii efectuate la nou-născutul la termen au demonstrat o scădere a activității funcționale a căii clasice de activare a complementului (de cca 50%) și a activității C<sub>3</sub> (de aproximativ 60%) în raport cu valorile de la adultul normal. Între nou-născuții la termen există însă și unii cu concentrație normală a componentelor și cu funcție normală a căii clasice de activare a complementului seric.
- Calea „alternă” de activare a complementului seric este, de asemenea, deficitară. Concentrațiile serice ale factorului B al căii „alterne” sunt scăzute la nou-născut (45-60% față de valorile normale de la adult); concentrațiile properdinei sunt semnificativ mai scăzute la prematur, comparativ cu nou-născutul la termen.

*Deficitul complementului seric și, în particular, al căii „alterne” de activare a acestuia joacă un rol în susceptibilitatea crescută la infecții a nou-născuților, în special a prematurilor. În absența anticorpilor specifici din clasa IgG transmiși de la mamă și în absența anticorpilor IgM proprii încă nedecelați,*

calea clasică joacă un rol limitat în activarea complementului seric la nou-născut. Activarea complementului pe cale „alternă” fiind frecvent deficitară la nou-născuți, în corelație și cu celelalte anomalii anterior descrise, aceasta poate explica deficitul funcțional al fagocitelor față de germeni gram-negativi în special și poate fi responsabilă de susceptibilitatea crescută față de aceste infecții.

#### 1.3.4. Anticorpii

Joacă un rol în desfășurarea răspunsului inflamator, în special în etapele de opsonizare a microorganismelor și de fagocitoză.

Nou-născutul la termen și – în special – prematurul au o activitate opsonică scăzută, variabilă în raport cu antigenul incriminat. În mod normal, anticorpii din clasa IgM au activitatea opsonică cea mai importantă, fiind urmași de anticorpii IgG<sub>1</sub> și IgG<sub>3</sub>. Deficitul IgM, asociat cu deficitul complementului seric, a fost implicat în explicarea susceptibilității nou-născutului la infecțiile cu enterobacteriacee; la prematur intervine în plus și deficitul IgG.

Activitatea opsonică a anticorpilor este cu atât mai marcată, cu cât anticorpii sunt mai specifici; acest aspect fiind în mod special adevărat pentru infecția cu streptococi din grupul B, riscul infecțios al nou-născuților față de streptococii din grupul B este direct corelat cu absența anticorpilor materni specifici pentru acest germen.

#### 1.3.5. Componentii celulari ai reacției inflamatorii

Cel mai vechi mecanism celular de apărare față de infecții (în sens filogenetic) este constituit din *sistemul fagocitar*: polimorfonuclearele sângelui periferic (prima linie de apărare) și monocitele.

Aceste celule – care provin din aceeași celulă sușă – suferă un proces complicat de diferențiere, indispensabil unei funcții fagocitare eficiente.

*Polimorfonuclearele neutrofile* achiziționează în cursul maturității lor, receptori membranari, un sistem microtubular și de microfilamente, precum și granulații – organite celulare care permit desfășurarea funcțiilor specifice.

Membrana celulară a polimorfonuclearelor neutrofile posedă receptori specifici pentru C<sub>3b</sub>, IgG<sub>1</sub> și IgG<sub>3</sub> – cu rol în recunoașterea microorganismelor opsonizate, precum și receptori pentru factorul chemotactic C<sub>5a</sub>, receptori care intervin în declanșarea activării metabolismului oxidativ în timpul bactericidiei intracelulare și glicoproteine (GP 180) care intervin în funcția de adhezivitate.

Microfilamentele, compuse din actină și polimeri ai actinei, ca și din miozină, constituie o rețea

contractilă, permițând mișcarea celulară și înglobarea germeilor; de asemenea, ele realizează o barieră fizică pentru degranulare. Microtubulii stabilizează celula macrofagului, apărând ca răspuns la o mare varietate de stimuli fiziologici. AMPc inhibă funcția microtubulilor, inhibând degranularea, în timp ce GMPc activează funcția microtubulilor și stimulează degranularea.

În ceea ce privește granulațiile, se disting granulații primare sau lizozomale, care conțin enzime bactericide și degradative și granule secundare, specifice.

Bactericidia intracelulară constituie etapa finală a intervenției polimorfonuclearelor neutrofile în apărarea antiinfecțioasă. De la contactul germenului cu membrana fagocitului, se observă o activare intensă a metabolismului oxidativ al acestuia. Activarea unor receptori specifici de membrană, prin contactul cu unele particule (bacterii, complexe imune, fragmente chemotactice de tipul C<sub>5a</sub>), are ca rezultat un consum crescut de oxigen, precum și o reducere intensă a acestuia, catalizată de oxidaza flavoproteinică, care utilizează ca substrat NADPH format în cursul activității *shunt*-ului hexozomonofosfat, de asemenea stimulate.

O serie de oxidoreduceri în cascadă, producând reducerea univalentă a oxigenului, prin transferul rapid al unui electron, duc la formarea anionului superoxid O<sub>2</sub><sup>-</sup> al apei oxigenate (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) și a radicalului hidroxil (OH<sup>-</sup>); de asemenea, pornind de la molecula de oxigen se formează stomul de oxigen (O<sup>+</sup> singlat), prin deplasarea unui electron cu emisie de lumină, care stă la baza fenomenului de chemoluminiscentă. Electronii furnizați de NADPH sunt transferați pe un lanț de transport al electronilor, cuprinzând proteina flavinică – NADPH oxidaza și citocromul b.

Produșii rezultați – cu excepția H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – sunt foarte instabili și puternic bactericizi; anionul superoxid și radicalul hidroxil sunt eliberați în vacuola de fagocitoză. În prezența clorului – și cu aportul enzimei denumite mieloperoxidază – apa oxigenată reacționează cu clorul pentru a forma ionul hipoclorit (ClO<sup>-</sup>) puternic bactericid.

Există deci în interiorul fagocitelor, *sisteme killer* foarte eficiente, dependente de oxigen; acestea ar putea altera însă și fagocitul, prin difuziune de la nivelul vacuolei fagocitare. Fagocitul se poate proteja de acțiunile nefaste ale H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, prin reducerea sa cu ajutorul a doi electroni suplimentari, în prezența catalizei, având ca rezultat formarea apei.

Fagocitele dispun și de sisteme *killer* independente de oxigen: lactoferina, lizozimul, proteinele cationice cu acțiune bactericidă.

*Activitatea fagocitelor polimorfonucleare la nou-născut.* Deplasarea polimorfonuclearelor la nivelul focarului infecțios este deficitară (polimorfonuclearele nou-născutului demonstrează un răspuns chemotactic scăzut în prezența factorilor chemotactici generați de serul adultului normal). Pe de altă parte, serul nou-născutului nu produce factori chemotactici cu aceeași rapiditate ca serul de adult. Deformabilitatea polimorfonuclearelor este diminuată în raport cu cea a polimorfonuclearelor adultului, membrana lor fiind mai rigidă.

Fagocitoza bacteriilor cu capsulă polizaharidică este redusă<sup>1</sup>. Activitatea fagocitară a polimorfonuclearelor nou-născutului în prezența serului normal de adult este identică cu cea de la adult, pentru o serie de agenți infecțioși (*Staphylococcus*, *Serratia*, *Pseudomonas*). Fagocitoza este deprimată la nou-născuții stresați, cu diaree, acidoză metabolică sau pneumopatie, indiferent de vârsta gestațională.

Răspunsul chemoluminescent în cursul fagocitozei bacteriene este scăzut, de asemenea, la nou-născut.

*Activitatea macrofagelor mononucleare la nou-născut.* Macrofagele mononucleare (monocitele) constituie celule fagocitare puternic implicate în desfășurarea reacțiilor de apărare specifice și nespecifice ale gazdei.

Fagocitele mononucleare posedă, ca și polimorfonuclearele neutrofile, diverși receptori și sisteme de recunoaștere celulară, receptorul pentru fragmentul Fc al IgG, IgA, IgE (care participă la interacțiunea cu C<sub>1</sub> și microorganismele patogene), receptorul pentru C<sub>3</sub>, receptorul pentru factorul B, glicoproteine ale sistemului major de histocompatibilitate (MHC), receptor pentru limfokine, pentru interferonul gamma ș.a. Fagocitul mononuclear are capacități de mobilizare, adezivitate, endocitoză, bactericidie intracelulară și de sinteză a unor interleukine – IL<sub>1</sub> – sau factorul de activare limfocitară LAF. O altă proprietate a macrofagelor este capacitatea de a acționa ca *celule killer citotoxice* și de a media reacțiile de *citotoxicitate celulară dependentă de anticorpi* (ADCC).

Studiul kemotactismului a dat rezultate contradictorii la nou-născut. Fagocitoza bacteriilor opsonizate, a *Toxoplasmei gondii*, a *Staph. aureus* este comparabilă cu aceea de la adult, în timp ce fagocitoza bacteriilor neopsonizate este mai scăzută. Bactericidia intracelulară a bacteriilor și paraziților se efectuează în condiții normale. Celulele mononucleare din sângele din cordon au o activitate citotoxică dependentă de anticorpi față de o celulă țintă

infectată cu virus herpetic comparabilă cu aceea de la adult.

### 1.3.6. Efectele locale ale reacției inflamatorii

Efectele locale ale reacției inflamatorii pot fi apreciate prin studiul reactivității cutanate la o agresiune mecanică sau la o infecție locală:

a) **Tehnica ferestrei cutanate (Rebuck)** analizează răspunsul celular la o abraziune mecanică standardizată a tegumentelor. La adultul normal, inițial apar în exudatul inflamator polimorfonuclearele – care predomină între 4 și 12 ore – urmate de un al doilea flux celular constituit din monocite și limfocite. La nou-născut, fluxul de celule mononucleare este întârziat și mai puțin intens.

b) **Testul IDR în cadrul unei reacții de hipersensibilitate întârziată** măsoară atât răspunsul inflamator, cât și imunitatea celulară. Reacția este diminuată la nou-născut; IDR la fitohemaglutinină (PHA) nu antrenează nici o reacție inflamatorie cutanată la prematuri și este pozitivă la mai puțin de 10% dintre nou-născuții la termen testați.

În concluzie, toate aceste metode de studiu pledează pentru un răspuns inflamator local diminuat la nou-născut (în special la prematur), secundar disfuncției macrofagice, particular al funcției chemotactice.

### 1.3.7. Alți factori ai mecanismelor nespecifice de apărare antiinfecțioase

În cadrul mecanismelor de apărare antiinfecțioasă nespecifică intervin atât sistemul coagulării, cât și sistemul kininelor.

Trebuie subliniat că la om mecanismele nespecifice de apărare sunt strâns legate și dependente de mecanismele de apărare specifice (de reacțiile imunitare): macrofagele joacă un rol important pentru secvențele aferente și eferente ale răspunsului imunitar, complementul seric este legat de funcția fagocitară și intervine în răspunsul inflamator, funcția limfocitelor T (imunitate celulară) se exercită prin intermediul limfokinelor ș.a.

## 2. MECANISMELE SPECIFICE DE APĂRARE ANTIINFECȚIOASĂ – RĂSPUNSUL IMUNITAR

### 2.1. Baza celulară a răspunsurilor imunitare

Răspunsurile imunitare reprezintă funcția unor subpopulații limfocitare distincte – limfocitele B (imunitatea umorală) și limfocitele T (imunitatea

<sup>1</sup> Capsula polizaharidică bacteriană împiedică aderența bacteriilor la membrana fagocitului și jenează fagocitoza acestora; ameliorarea capacității de fagocitoză a acestor germeni necesită prezența anticorpilor specifici, cu rol de opsonizare, absenți la nou-născut.

celulară). Maturarea răspunsurilor imunitare începe la 12 săptămâni de viață intrauterină. Celulele implicate în răspunsurile imunitare se diferențiază plecând de la o populație de **celule sușe**, localizate succesiv în sacul vitelin, ficatul și splina fătului și în măduva osoasă. În funcție de micromediul în care se dezvoltă, diferențierea celulelor sușe se efectuează în sens hematopoetic sau limfopoetic.

## 2.2. Diferențierea limfopoetică

Sistemul limfoid se dezvoltă pe două căi distincte, independente, conducând la producerea a două populații celulare distincte: *limfocitele T* (suportul imunității celulare) și *limfocitele B* (suportul imunității umorale, mediate de anticorpi).

### 2.2.1. Celulele sușe

După cum s-a arătat mai sus, precursorii liniei limfopoetice sunt comuni cu cei ai liniei hematopoetice; existența unui sindrom de imunodeficiență congenitală sever, disgenezia reticulară, care combină aplazia medulară severă cu limfocitopenie reprezintă un argument în acest sens. Celula sușă se diferențiază pe linie limfopoetică, fiind precursorul *celulelor pre-B și pre-T*; deficitul acestor celule sunt responsabile de apariția sindroamelor de imunodeficiență combinată severă.

Limfocitele pre-T migrează în timus, unde achiziționează antigene membranare și funcții distincte, dând naștere diferitelor subpopulații de celule T. Limfocitele pre-B se maturează la nivelul măduvei osoase, de unde migrează în unele teritorii specifice ale țesuturilor limfoide periferice.

Diferențierea celulelor precusore în cele două moduri pare a fi indusă de calitățile micromediului înconjurător. Diferențierea distinctă a celor două linii de celule limfoide este atestată de existența deficitelor imunitare izolate (deficite ale imunității celulare; deficite ale imunității umorale).

### 2.2.2. Diferențierea limfocitelor T

Migrarea celulelor pre-T la nivelul timusului se inițiază precoce în cursul vieții intrauterine (în jurul a 10-12 săptămâni). Timusul este constituit în acest moment predominant din celule epiteliale; maturația celulelor T se produce în contact cu hormonii timici, secretați de celulele epiteliale. Rezultatul diferențierii îl constituie *limfocitele T mature*, corticorezistente, capabile de răspunsuri la mitogeni și la alloantigene; acestea părăsesc timusul și ajung pe cale sanguină în *organele limfoide periferice*, localizându-se în *ariile timodependente* (zonele paracorticale ale ganglionilor limfatici, zonele

periarteriolare splenice). Limfocitele T sunt alcătuite din două subpopulații celulare: *limfocitele T helper-inductoare* (CKT<sub>4</sub>) și *limfocitele T supresoare și citotoxice* (CKT<sub>8</sub>) care circulă în sânge și limfă. În sângele fătului de 20-22 săptămâni, aceste două subpopulații de limfocite T sunt detectabile și proporția lor diferă puțin de cea din sângele de la adult. Distribuția tisulară a subpopulațiilor de limfocite T în ariile timodependente este asemănătoare aceleia din sângele periferic (sunt de două ori mai multe limfocite CKT<sub>4</sub> decât CKT<sub>8</sub>).

Maturația limfocitelor T se acompaniază de apariția succesivă a funcțiilor lor. Primele care apar sunt capacitatea de proliferare în cultură de celule allogene (10-12 săptămâni de viață intrauterină) și de a prolifera în prezența PHA, apoi apare activitatea citotoxică specifică față de celule allogene (13-15 săptămâni de viață intrauterină). Limfocitele T își exercită toate funcțiile specifice din săptămânile 20-22 de viață intrauterină.

### 2.2.3. Diferențierea limfocitelor B

La om, limfocitele B sunt generate secvențial în ficat, splină și măduva osoasă. Primii *progenitori ai limfocitelor B* sunt identificați în ficatul fetal din a 8-a săptămână de viață intrauterină și apoi în măduva osoasă pe parcursul întregii vieți (intra- și extrauterină).

**Limfocitul B mic, imatur** (purtător de IgM de membrană) este găsit în ficatul fetal începând din a 9-a săptămână de viață intrauterină și în măduva osoasă începând din a 12-a săptămână de viață intrauterină. Maturația limfocitelor B implică un proces de rearanjare a genelor.

**Limfocitele B mici, mature** (imunocompetente) sunt caracterizate prin prezența pe membrană atât a IgM, cât și a altor clase de imunoglobuline – inițial IgD, apoi IgG, IgA și IgE. Ele sunt detectate în ficatul fetal începând din a 12-a săptămână de viață intrauterină și apoi în măduva osoasă și organele periferice (către a 14-a, a 15-a săptămână de viață intrauterină) și în sângele fetal (către a 19-a săptămână de viață intrauterină). Celulele B mature migrează către organele limfoide periferice (constituind la acest nivel *zonele bursodependente*: foliulii ganglionilor limfatici și splenici, insulele limfoide ale mucoaselor). În cursul maturării lor, celulele B exprimă și alți receptori în membrană, importanți pentru funcțiile lor specifice (receptorii pentru Fc a IgG, receptori glicoproteici pentru C3b și C3d, receptorul pentru virus Epstein-Barr, receptori pentru enzime – fosforilază și glucoziltransferază, receptorul pentru factorul de creștere secretat de celulele T activate, receptorii pentru

factorii de diferențiere având ca origine celulele T, receptori ai antigenului DR din sistemul HLA etc.).

### 2.3. Răspunsurile imunitare în cursul vieții fetale

Răspunsurile imunitare în cursul vieții fetale sunt în funcție de stadiul de maturare al sistemului imunitar.

Limfocitele B splenice ale feților în vârstă de 15-20 săptămâni sunt capabile de maturare spre plasmocite IgM, dar și ca plasmocite IgA și IgG; în prezența limfocitelor T adulte, aceleași limfocite B fetale prezintă o maturare crescută spre plasmocite IgM și apar și plasmocite IgG și IgA. Reiese că limfocitele T helperinductoare ale fătului de 15-20 săptămâni nu au câștigat încă maturitatea funcțională, în timp ce limfocitele B sunt capabile de un răspuns complet la stimulare antigenică.

Începând din a 25-a săptămână de viață intrauterină, limfocitele B fetale sunt inhibitate în maturarea lor spre plasmocite IgG și IgA, printr-o funcție supresivă spontană exercitată de limfocitele T supresoare CK T<sub>8</sub>. Funcția T supresoare se exercită nu numai direct asupra limfocitelor B, ci și indirect prin inhibarea limfocitelor T helper. Acest efect este nespecific, exercitându-se și asupra limfocitelor adulte (limfocitele B materno și paterno, ca și limfocitele B ale unor indivizi neînruțiți în cultură mixtă). Activarea limfocitelor T supresoare continuă după naștere. Modul lor de activare este necunoscut; se discută rolul unor proteine asociate sarcinii și al unor factori hormonal materno. Rolul fiziologic al activării limfocitelor T supresoare este legat, probabil, de toleranța imunologică în cursul sarcinii, de stabilirea toleranței față de *self* și de inhibiția răspunsurilor autoimune în cursul vieții intrauterine.

Capacitatea funcțională a celulelor B fetale de a se matura este cel mai bine pusă în evidență în cursul unei infecții materno-fetale; maturarea limfocitelor B în plasmocite IgM se observă de la vârsta de 12 săptămâni de viață intrauterină; din contră, producția IgG și IgA este mai tardivă, survenind după a 38-a săptămână de viață intrauterină.

## 2.4. Imunoglobulinele la făt și nou-născut

### 2.4.1. Imunoglobulinele G

Anticorpii față de toxinele bacteriene, bacterii piogene capsulate sunt în special din clasa IgG. Anticorpii materni față de aceste microorganisme sunt transportați, în cea mai mare parte, în al 3-lea trimestru al sarcinii (IgG din sângele cordonal la prematuri au niveluri net inferioare față de nou-născutul la termen). Unii nou-născuți posedă la

naștere titruri de anticorpi eficace față de majoritatea infecțiilor virale și a infecțiilor cu microorganisme piogene capsulate (stafilococ, pneumococ, *H. influenzae*, streptococ); din contră, anticorpii față de antigenele somatice ale enterobacteriaceelor gram-negative sunt absenți la nou-născuți, ei netrecând transplacentar. Tot astfel se explică și gravitatea infecțiilor cu streptococi din grupul B la nou-născutul lipsit de anticorpii IgG antistreptococici transmiși transplacentar.

De o manieră generală, nivelul IgG serice la naștere este ușor superior aceluia din sângele matern; după naștere, anticorpii transmiși transplacentar sunt degradați metabolic, timpul de înjumătățire fiind de cca 3-4 săptămâni. Urmează o perioadă de hipogammaglobulinemie fiziologică, între 2-4 luni de viață postnatală. Această hipogammaglobulinemie va fi cu atât mai profundă și prelungită, cu cât nivelurile serice prezente la naștere sunt mai scăzute, riscul de hipogammaglobulinemie fiind în particular major la prematuri.

Capacitatea de sinteză a anticorpilor în primele luni de viață este net inferioară aceleia de la adult; acest răspuns de anticorpi diminuat în perioada neonatală poate fi atribuit activării limfocitelor T-supresoare.

### 2.4.2. Imunoglobulinele M

Anticorpii din clasele IgM sunt îndreptați împotriva a numeroși antigeni: de grup sanguin, față de enterobacteriaceele gram-negative și de unele virusuri. Nu trec bariera placentară. Nivelurile serice reduse de IgM prezente la naștere (și decelabile de altfel și la făt după 20 de săptămâni de viață intrauterină) traduc sinteza proprie fetală. Nou-născutul este lipsit de protecție față de enterobacteriaceele gram-negative.

Niveluri ale IgM superioare a 0,2 g/l în sângele din cordon sugerează o stimulare antigenică crescută în viața intrauterină (față de elementele sângelui matern care au trecut în circulația fetală sau datorată unei infecții congenitale – herpes virus, virus citomegalic, rubeolă sau toxoplasmoză).

### 2.4.3. Imunoglobulinele A

Imunoglobulina A circulantă, deși monomerică, nu trece bariera placentară. Nivelurile prezente la naștere sunt totdeauna foarte scăzute. Sinteza IgA fetale este posibilă din a 12-a săptămână de viață intrauterină. Un nivel al IgA din sângele din cordon de peste 0,2 g/l este, de asemenea, un semn de stimulare imunologică intrauterină. Nivelurile IgA nu cresc decât foarte lent postnatal și foarte diferit de la un individ la altul.

IgA secretorii sunt sintetizate în special local (la nivelul arborelui respirator superior, în tractul gastrointestinal, în glandele salivare și mamare); doar 10% din IgA secretorii provin din ser. Sunt dimeri și sunt produse și secretate de plasmocitele de la nivelul mucoaselor.

Laptele matern (în special colostrul) este foarte bogat în IgA specifice florei intestinale materne; exercită un rol protector particular față de enterobacterii. IgA colostrale rezistă la activitatea proteolitică a sucului gastric al nou-născuților; IgA intervin în apărarea antiinfecțioasă inhibând aderența microorganismelor patogene și invazia mucoaselor (în special de către enterobacteriacee și paraziți, ca de exemplu, *Giardia-Lambliia*). Ele au, de asemenea, o activitate antivirală (față de poliviruri ECHO, Coxsackie ș.a.). Laptele matern conține și alte imunoglobuline (IgG, IgM), factori de apărare celulară (limfocite T și B), ca și macrofage care intervin în producerea de lizozim, lactofenină și proteine ale sistemului complementului.

#### 2.4.4. Imunoglobulinele E

IgE nu trec semnificativ bariera transplacentară; rolul lor în apărarea antiinfecțioasă a nou-născutului nu este precizat.

#### 2.4.5. Imunoglobulinele D

Sunt în concentrație foarte redusă în sângele cordonal. Trebuie notat că 50% dintre limfocitele sângelui cordonal conțin IgD ca markeri de suprafață. Cel mai frecvent, IgD sunt asociate cu IgM

de membrană, ceea ce sugerează că aceste limfocite sunt imature.

### 2.5. Interacțiunile celulare în cursul răspunsului imunitar la nou-născut

Există anumite particularități și ale interacțiunilor celulare care intervin în expresia și modularea imunității la nou-născut.

**Capacitatea de sinteză a anticorpilor** la nou-născut și în primele luni de viață este net inferioară aceleia de la adult și diferă calitativ (se produc, în special, IgM, producția de IgG și IgA fiind slabă). Acest tip de răspuns de anticorpi observat la nou-născut poate fi atribuit activării limfocitelor T supresoare, care inhibă maturarea limfocitelor B spre plasmocite IgM și – în special – spre plasmocite IgG și IgA.

**Prostaglandinele.** Monocitele activate ale nou-născutului secretă cantități de prostaglandine E<sub>2</sub> inferioare acelor de la adult și nu inhibă normal proliferarea limfocitelor *in vitro*. Există și un deficit de expresie a antigenelor HLA pe suprafața monocitelor la nou-născut.

**Producerea de interferon-gamma** după stimularea limfocitelor prin PHA este profund diminuată – creșterea producției acestor limfokine este progresivă în cursul primelor săptămâni de viață. Interferonii joacă un rol important în apărarea antiinfecțioasă; ei induc la nivel celular o stare refractară a celulei la replicarea virală. De asemenea, ei activează macrofagul în apărarea antimicrobiană, în special față de agenții patogeni cu dezvoltare intracelulară și induc activitatea celulelor citotoxice.

## BIBLIOGRAFIE

1. Avery CB – Néonatology. JB Lippincott Co, Philadelphia, Toronto, 1981
2. Feingin RD, Cherry JD – Textbook of pediatric infectious diseases, WB Saunders Co, Philadelphia, 1981
3. Haylt G, Labrune B, Beaufls F et al – Pédiatrie d'urgence, 3<sup>e</sup> ed, p. 461-607, Flammarion Medecine Sciences, Paris, 1988
4. Marks MI – Pediatric Infectious diseases for the practitioner, ch 3, p. 132-215, Springer Verlag, New York, Berlin, Heidelberg, Tokyo, 1985
5. Perelman R, Amiel-Tisson CI, Desbois JC – Perinatologie, Maloine, Paris, 1985
6. Popescu V., Arion C., Dragomir D. – Infecțiile nou-născutului, Editura IMF, București, 1981
7. Popescu V., Dragomir D., Eneșel Anica, Oșanu Doina, Arion C. – Mecanisme patogenice în infecțiile neonatale. În: Roman O (ed) Septicemiile la copil, p. 95-113, Direcția Sanitară a Jud. Prahova, Ploiești, 1981
8. Remington JS, Klein JO – Infectious diseases of the fetus and newborn infant. WB Saunders Co, Philadelphia, 1983
9. Robertson NRC – Manual of Neonatal Intensive care. Edward Arnold, London, 1981
10. Voyer M – Infection bacterienne néonatale. În: Mozziconacci P, Saudubary JM (eds): Pédiatrie, ch 5, p. 41-417, Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1982

Adresa de corespondență:

Prof. Dr. Valeriu Popescu, Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu”, Bulevardul Basarabia, Nr. 21, Sector 2, București