

MAURICE N. CAUCHI

# IMMUNOLOGIA OSTETRICA E PERINATALE



Il Pensiero Scientifico Editore





**Scuola d'oggi**

DAL CATALOGO DE:  
IL PENSIERO SCIENTIFICO EDITORE

A. R. HAYWARD  
*Sindromi da deficienza immunologica*

G. A. CURRIE  
*Cancro e risposta immunitaria*

H. E. AMOS  
*Reazioni allergiche da farmaci*

R. WRIGHT  
*Immunologia delle malattie dell'apparato digerente e del fegato*

R. N. MAINI  
*Immunologia delle malattie reumatiche*

R. A. THOMPSON  
*Immunologia clinica pratica*

H. FESTENSTEIN - P. DÉMANT  
*HLA e H-2. Principi fondamentali di immunogenetica.  
Aspetti biologici e importanza clinica*

R. K. CHANDRA  
*Immunologia dei disturbi della nutrizione*

G. TRIDENTE  
*Immunologia e immunopatologia*

M. LUCCHESI, M. ZUBIANI, C. M. FIORANI  
*Immunologia e immunopatologia del polmone*

R. PITTS  
*Fisiologia del rene e dei liquidi corporei*

A. J. VANDER  
*Fondamenti di fisiologia renale*

*Trapianto renale*  
a cura di R. STRAFFON

B. ALBINI, J. R. BRENTJENS, G. A. ANDRES  
*Immunopatologia del rene*

R. M. CORMANE, S.S. ASGHAR  
*Immunologia e malattie della pelle*

MAURICE N. CAUCHI

*Head, Section of Haematology and Immunology.*

*Department of Pathology, The Royal Women's Hospital, Melbourne;  
Senior Associate, Department of Pathology and Department of Obstetrics and Gynaecology, University of Melbourne.*

# IMMUNOLOGIA OSTETRICA E PERINATALE

Edizione italiana a cura di ALBERTO MANTOVANI

IL PENSIERO SCIENTIFICO EDITORE - ROMA



Prima edizione italiana: aprile 1983

Titolo originale:

Obstetric and Perinatal Immunology  
by Maurice N. Cauchi

Published by:

Edward Arnold (Publishers) Ltd.  
41 Bedford Square, London WC1B 3DQ

© 1981 Copyright Maurice N. Cauchi

© 1983 Copyright per l'edizione italiana:

Il Pensiero Scientifico Editore  
Via Panama 48, 00198 Roma

Tutti i diritti sono riservati

Nessuna parte del presente volume  
può essere riprodotta in alcun modo  
senza il consenso scritto dell'Editore

Finito di stampare  
nell'aprile 1983  
con i tipi della  
La Nuova Stampa - Città di Castello  
per conto de  
Il Pensiero Scientifico Editore - Roma

Stampato in Italia

## **RINGRAZIAMENTI**

Desidero ringraziare tutti quei colleghi che nel corso di questi anni hanno stimolato il mio interesse in problemi riguardanti la patologia della gravidanza nei suoi vari aspetti. Sono anche grato per le loro critiche e per i loro suggerimenti. Sono grato al Dr. D. W. Fortune e al Prof. H. D. Attwood per avermi fornite numerose figure. In particolare ringrazio Mrs. Christine Bates-Browsword per aver dattiloscritto le numerose versioni e Mrs. Dorothy Lim per l'assistenza editoriale.

## INDICE

Prefazione . . . . .	Pag.	IX
1. Aspetti immunologici dell'interazione materno-fetale . . . . .	»	1
Introduzione . . . . .	»	1
L'utero e la cervice . . . . .	»	2
La barriera placentare . . . . .	»	4
Aspetti immunologici dell'aborto . . . . .	»	16
Controllo immunologico della fertilità . . . . .	»	17
Difetto di interazione immunitaria materno-fetale . . . . .	»	17
2. Aspetti immunologici della gravidanza normale . . . . .	»	19
Cambiamenti fisiologici in gravidanza . . . . .	»	19
Risposta immunitaria e gravidanza normale . . . . .	»	36
Conclusioni . . . . .	»	43
3. Risposta immunitaria nel feto e nel neonato . . . . .	»	45
Introduzione . . . . .	»	45
Sviluppo del sistema immunitario nel feto . . . . .	»	45
Stato immunitario del neonato . . . . .	»	49
Il neonato piccolo per l'età gestazionale . . . . .	»	54
Malattie congenite associate con un difetto genetico della immunità cellulare ed umorale . . . . .	»	56
Immunodepressione acquisita nel neonato . . . . .	»	63
Aspetti immunologici delle infezioni prenatali . . . . .	»	64
Aspetti immunologici del liquido amniotico . . . . .	»	69
Aspetti immunologici dell'allattamento al seno . . . . .	»	73

4. Pre-eclampsia e altre condizioni cliniche associate alla gravidanza . . . . . »	79
Introduzione . . . . . »	79
Aspetti immunologici della pre-eclampsia . . . . . »	79
Malattia emolitica del neonato . . . . . »	90
Anticorpi anti leucociti in gravidanza . . . . . »	96
Il trapianto renale in gravidanza . . . . . »	96
La base immunologica del rapporto fra i sessi alla nascita. »	97
Herpes gestazionale . . . . . »	99
5. Patologia autoimmune in gravidanza . . . . . »	101
Introduzione . . . . . »	101
Lupus eritematoso sistemico (SLE) . . . . . »	102
Artrite reumatoide . . . . . »	116
Porpora idiopatica trombocitopenica . . . . . »	117
Malattia di Graves . . . . . »	124
Altre malattie autoimmuni in gravidanza . . . . . »	125
Conclusioni . . . . . »	131
6. Prospettive . . . . . »	131
Bibliografia . . . . . »	138
Indice analitico . . . . . »	164

## PREFAZIONE

La gravidanza rappresenta uno dei fenomeni più significativi della biologia e allo stesso tempo uno dei fenomeni meno compresi. Lo studio delle reazioni materno-fetali ha prodotto un enorme numero di dati sia a livello sperimentale che clinico, tesi alla comprensione dei processi di base responsabili della gravidanza normale o patologica. Questo ha condotto negli ultimi anni ad un'area completamente nuova di ricerca definita immunoperinatologia. Quest'area ha suscitato l'interesse di immunologi di base, patologi, ostetrici, pediatri, genetisti e continua a fornire elementi di comprensione dei fenomeni biologici.

Lo scopo di questa monografia è di fornire una breve revisione sulle attuali conoscenze immunologiche sulla relazione materno-fetale. Sebbene nasca da una serie di lezioni tenuta a specializzandi in ostetricia e ginecologia, ci si augura che possa essere utilizzata da un più ampio pubblico interessato ai problemi immunologici della gravidanza e del neonato. Non è interesse dell'autore coprire tutti gli aspetti della gravidanza normale e del neonato, e in particolare una notevole quantità di dati riguardanti modelli sperimentali nell'animale non sono stati riportati. Molti problemi rimangono irrisolti; si spera che problemi da tempo noti possano essere visti sotto una nuova prospettiva.

## ASPETTI IMMUNOLOGICI DELL'INTERAZIONE MATERNO-FETALE

### INTRODUZIONE

La gravidanza comporta una perfetta simbiosi di un feto antigenicamente estraneo e della placenta che si sviluppano in un ambiente immunologicamente estraneo; sorge ovviamente la domanda sul perché tale tessuto non venga rigettato dalla madre allo stesso modo in cui viene rigettato un organo trapiantato, ad esempio il rene. Si possono avanzare dal punto di vista teorico alcune spiegazioni di questo fenomeno. Queste includono:

*a)* il sistema immunitario materno è depresso e non è in grado di reagire a stimoli antigenici in generale;

*b)* si verifica una specifica immunosoppressione nei confronti di specifici antigeni fetali, nonostante il sistema immunitario materno sia per il resto normale;

*c)* la soppressione della risposta immunitaria materna a specifici antigeni fetali si rileva soltanto in prossimità del trofoblasto, probabilmente mediata da fattori come ormoni, proteine placentari, etc.;

*d)* l'utero è un sito immunologicamente privilegiato che, allo stesso modo di altri organi, come ad esempio il cervello, il testicolo, la borsa guancia del criceto, non può rigettare un tessuto trapiantato;

*e)* il tessuto trofoblastico dal lato materno non è antigenico;

f) gli antigeni espressi dal trofoblasto sono protetti da mucoproteine, fibrinogeno, immunoglobuline o immuno-complessi in modo da proteggerli dal rigetto;

g) una vigorosa risposta immunitaria da parte della madre agli antigeni fetali è una componente necessaria della normale relazione materno-fetale.

La maggior parte delle ipotesi teoricamente prospettate non è sostenuta da evidenze fondate e possono essere completamente rifiutate. Dati su un numero rilevante di altri aspetti sono contraddittori o non disponibili. Alcuni dei più importanti problemi sollevati da queste ipotesi verranno discussi in questo e nei capitoli che seguiranno.

## **L'UTERO E LA CERVICE**

Notevole attenzione è stata rivolta ai meccanismi di difesa in sito a livello uterino, dal momento che questi potrebbero essere importanti nel rigetto o meno dell'uovo fecondato. È stato infatti suggerito che l'utero rappresenti un sito immunologico particolare che presenta una ridotta capacità di rigetto di un tessuto estraneo al pari di altri organi come, ad esempio, la camera anteriore dell'occhio, il cervello, il testicolo. Sebbene quest'ipotesi non sia più a tutt'oggi sostenibile, vale la pena di sottolineare che il processo di rigetto di un tessuto estraneo dipende dai seguenti fattori:

a) vascolarizzazione del tessuto;

b) entità del drenaggio linfatico che permette la sensibilizzazione agli antigeni estranei

c) presenza di cellule linfoidi e fattori umorali responsabili della risposta immunitaria.

È evidente che la vascolarizzazione e la circolazione linfatica dell'utero sono adeguate. È stato osservato sperimentalmente che un allotrapianto in sede uterina viene prontamente rigettato (Poppa et al., 1964) e che il trapianto intrauterino di cellule allogeniche determina una specifica sensibilizzazione dell'ospite (Beer, 1975). È stato ipotizzato che la decidua sia di per sé in grado di proteggere il trapianto dal rigetto (Beer, 1975; Fuchs et al, 1977).

### **Cellule linfoidi nell'utero e nella cervice**

Nell'endometrio sono state dimostrate solo occasionalmente cellule linfoidi che si colorano all'immunofluorescenza o immunoperoxidasi per le IgA, IgM o IgG da Sen e Fox (1976) e Rebello et al, (1975). Nell'endocervice, invece, cellule linfoidi che contengono IgA erano più frequenti (92 cellule/mm<sup>2</sup>). Cellule che si colorano per le IgM e IgG erano presenti rispettivamente nello 81 % e nel 55 % dei campioni: cellule con IgG erano presenti in misura di 11 cellule/mm<sup>2</sup> e cellule linfoidi contenenti IgM in misura di 30 cellule/mm<sup>2</sup>. Il maggior numero di cellule è stato osservato a livello della giunzione squamo-colonnare. Tuttavia non sono state dimostrate cellule che si colorano per le IgE o IgG (Revello et al, 1975). È interessante rilevare che il numero di cellule linfoidi che contengono immunoglobuline aumenta nel corso di infezioni locali, es. Candidiasi, gonorrea, Tricomoniasi (Chipperfield e Evans, 1972) e in caso di infertilità per ragioni non note (Hutcheson et al, 1974).

### **Anticorpi presenti nel tratto genitale femminile**

Immunoglobuline della classe IgA sono dimostrabili a livello dell'endometrio sia nel lume che negli spazi intercellulari dell'epitelio ghiandolare ad ogni stadio del ciclo mestruale (Rebello et al, 1975). Sono inoltre dimostrabili IgG ed IgM, mentre non sono rilevabili IgE ed IgD. Allo stesso modo la porzione secretoria (che viene prodotta dalle cellule epiteliali e che si lega all'IgA prima della sua secrezione nel lume come IgA secretoria) può essere dimostrata a livello delle cellule epiteliali sia nell'ovidotto che nell'endometrio (Pozzuoli et al, 1971; Tourville et al, 1970; Rebello et al, 1975; Kelly e Fox, 1979). La componente secretoria è rilevabile nel citoplasma delle cellule epiteliali in tutte le fasi del ciclo mestruale e risulta massima nel periodo secretorio, indicando che la sua sintesi è stimolata dal progesterone (Tourville et al, 1970; Hyrlimann et al, 1978; Kelly e Fox, 1979).

A livello dell'endocervice si riscontra un incremento notevole di IgA nel muco. È stato calcolato che da 10 a 30 mg. di IgA al giorno sono secrete dalle ghiandole della cervice (Odeblad, 1966; Schumacher, 1971). La componente secretoria può essere dimostrata a livello delle cellule dell'epitelio ghiandolare (Rebello et al, 1975).

### **Significato della risposta immunitaria locale a livello uterino**

Sebbene l'endometrio non presenti una significativa risposta secretoria locale, è in grado di concentrare IgA polimeriche dal plasma, soprattutto in seguito a stimolazione ormonale (progesterone). Al contrario l'endocervice è in grado di produrre una significativa risposta umorale in sito. Le cellule della cervice sono in grado di sintetizzare IgA *in vitro* (Behrman e Lieberman, 1973) e presumibilmente anche *in vivo*. Le IgA secretorie sono in grado di neutralizzare l'attività virale e esercitano una attività antibatterica, ed in questo modo possono svolgere un ruolo importante nella prevenzione di infezioni locali. È improbabile che le immunoglobuline secretorie a livello uterino possano svolgere un ruolo nel mantenimento dell'uovo fecondato.

### **LA BARRIERA PLACENTARE**

La barriera placentare svolge un numero notevole di funzioni che comprendono lo scambio di gas (ossigeno, anidride carbonica), il trasporto di materiale nutritivo e di metaboliti (carboidrati, aminoacidi, lipidi, vitamine, elettroliti, acqua ed altri agenti farmacologici), come pure la produzione di un gran numero di ormoni, tra cui estrogeni, progesterone, gonadotropina corionica, somatotropina, prolattina, tirotropina e ormone adrenocorticotropo. Per lo svolgimento di queste funzioni è essenziale uno stretto rapporto con la circolazione materna. Considerando che la placenta è antigenicamente estranea rispetto alla madre, ci si aspetterebbe che il letto placentare rappresenti il sito di una attiva reazione immunitaria tra il sistema immunitario materno da un lato e il tessuto placentare dall'altro. In questa sezione saranno presentati i motivi del non rigetto del tessuto placentare e le funzioni della placenta come barriera immunologica.

### **Antigeni associati alla placenta**

Ogni tessuto dell'organismo presenta una vasta gamma di antigeni associati alla membrana. Alcuni di questi, ad esempio antigeni organo-specifici, probabilmente non hanno significato in relazione ai fenomeni di rigetto. Alcuni antigeni, in particolare gli antigeni di

istocompatibilità, antigeni di gruppo sanguigno, etc., possono essere importanti. Sebbene siano stati compiuti a livello sperimentale molti lavori sugli antigeni placentari, rimane da stabilire l'esatta rilevanza di questi *in vivo*. Seguirà una breve esposizione degli antigeni di possibile rilevanza nell'interazione materno-fetale.

### *Antigeni di istocompatibilità (HLA)*

La presenza di antigeni di istocompatibilità in un determinato tessuto permette all'organismo di riconoscere quel tessuto come estraneo, ed esistono numerose evidenze che il rigetto del trapianto renale dipende dal grado di istoincompatibilità. È di conseguenza importante stabilire se le cellule del trofoblasto esprimano antigeni di istocompatibilità. I primi dati importanti in letteratura relativi a questo problema sono molti e in contrasto (vedi la revisione di Edidin, 1972). Sembra che non ci siano dubbi sulla capacità di linfociti allogenici di esercitare un'attività citotossica nei confronti di cellule derivate dai villi placentari dopo trattamento con trispina (Currie e Bagshawe, 1967; Doutwaite e Urbach, 1971; Loek et al, 1971 Taylor e Hancock, 1975). Tuttavia un aspetto critico di questo lavoro è la difficoltà di accertare se il bersaglio di questa attività citotossica sono il realtà cellule del trofoblasto o altre cellule derivate dal tessuto placentare. Usando tecniche di immunofluorescenza si può avere un approccio migliore alla localizzazione degli antigeni HLA a livello delle cellule del trofoblasto (Curzen, 1968; Koren et al, 1969). Tuttavia, Faulk et al, (1974) non sono stati in grado di dimostrare alcuna specificità HLA-correlata negli anticorpi eluiti da tessuto placentare e più recentemente Faulk e collaboratori (Faulk e Temple, 1976; Faulk e Johnson, 1977) non sono stati in grado di dimostrare la  $\beta_2$  microglobulina (una componente antigenica di basso peso molecolare strettamente correlata agli antigeni HLA) nelle cellule del trofoblasto, sebbene questa risulti presente a livello delle cellule stromali del villo e a livello delle cellule endoteliali fetai.

Questi dati contrastanti sembrano indicare che gli antigeni di istocompatibilità sono presenti soltanto in ridotte quantità, se non assenti, a livello del tessuto trofoblastico, e che è probabile che questi antigeni siano mascherati da immunoglobulina, fibrina, etc. e che quindi la tripsinizzazione e altri metodi *in vitro* sono necessari per evidenziarli. Questo non significa negare che anticorpi contro

antigeni di istocompatibilità sono largamente prodotti dalle multipare, probabilmente come conseguenza del passaggio transplacentare di elementi nucleati fetali, piuttosto che come conseguenza di una diretta esposizione di antigeni placentari ad elementi della circolazione materna.

#### *Antigeni di gruppo sanguigno*

I lavori originali di Witebsky e collaboratori del 1920 avevano dimostrato l'assenza di antigeni del gruppo A e B a livello del tessuto placentare. Studi più recenti con tecniche di immunofluorescenza (Thiede et al, 1965; Szulman, 1972) avevano confermato che il trofoblasto era costantemente negativo per gli antigeni al gruppo H, A o B, mentre l'endotelio dei vasi del corion, dei villi e del cordone possedeva soltanto la struttura di base H (Szulman, 1972). L'embrione di per sé esprimeva tutti gli antigeni a livello delle cellule endoteliali. Gross (1966) e Loke e Ballard (1973) hanno rilevato antigeni di gruppo A soltanto in concentrazioni limitate a livello del trofoblasto normale e nel tessuto di mola idatiforme. Questo è stato confermato con tecniche di elettromicroscopia che hanno dimostrato « macchie » di antigene ampiamente separate. Sebbene le evidenze siano contrastanti si può concludere che, allo stesso modo degli antigeni di istocompatibilità, è verosimile che antigeni gruppo specifici siano presenti a ridotte concentrazioni a livello del trofoblasto a confronto con le concentrazioni presenti nel feto e nel soggetto adulto normale.

#### *Antigeni associati alla membrana basale*

Anticorpi eterologhi nei confronti del tessuto placentare reagiscono di solito con le strutture della membrana basale (Beer e Billingham, 1971). Tali anticorpi non sono specifici per la placenta e cross-reagiscono con il rene, il polmone ed altre membrane basali. Sebbene sia stata ben dimostrata l'associazione di questi anticorpi anti-membrana basale nella patogenesi di alcune glomerulo-nefriti, il significato di questi anticorpi nella patologia placentare non è stato ancora ben dimostrato.

Recentemente Faulk e collaboratori (1974) hanno dimostrato che

immunoglobuline eluite da tessuto trofoblastico reagivano in modo specifico con la membrana basale del trofoblasto e non con membrane basali di altri organi come rene, polmone, tiroide.

Questa immunoglobulina era una IgG e di origine materna. È interessante il dato che questa immunoglobulina inibiva la risposta blastica dei linfociti ai mitogeni, alla tubercolina e la reazione linfocitaria mista. Come precedentemente ricordato questa immunoglobulina non aveva un'attività anti-HLA.

### *Antigeni organo-specifici*

Nelle cellule del trofoblasto sono stati descritti un numero di antigeni organo correlati che comprendono antigeni mitocondriali e microsomiali (Beer e Billingham, 1971). Queste strutture risultano antigenicamente correlate alle cellule prossimali del rene. Sono stati prodotti da numerosi autori anticorpi eterologhi specifici nei confronti del trofoblasto (Behrman, 1971; Beer et al, 1972). Di interesse è il rilievo di Aw e Chan (1973) che nel siero di donne gravide è presente un antigene correlato al trofoblasto, dimostrato per mezzo di tecniche di immunodiffusione usando un antisiero contro il trofoblasto umano dopo il trattamento con elastasi. Questo antigene risultava assente in donne gravide.

### *Altri antigeni della placenta*

In considerazione del largo numero di ormoni ed enzimi prodotti dalla placenta, non sorprende la possibilità di individuare specificità antigeniche correlate a queste proteine. Tali « antigeni » comprendono (fig. 1.1; 1.2; 1.3):

1. Specificità antigeniche correlate agli ormoni  
Gonadotropina corionica umana (HCG)  
Lattogeno placentare umano (HPL)  
Tirotropina corionica umana (HCT)
2. Specificità antigeniche correlate ad enzimi  
Fosfatasi alcalina stabile al calore  
Cistin-aminopeptidasi (ossitocinasi)  
17- $\beta$ -idrossisteroide-deidrogenasi  
Protransglutamminasi placentare

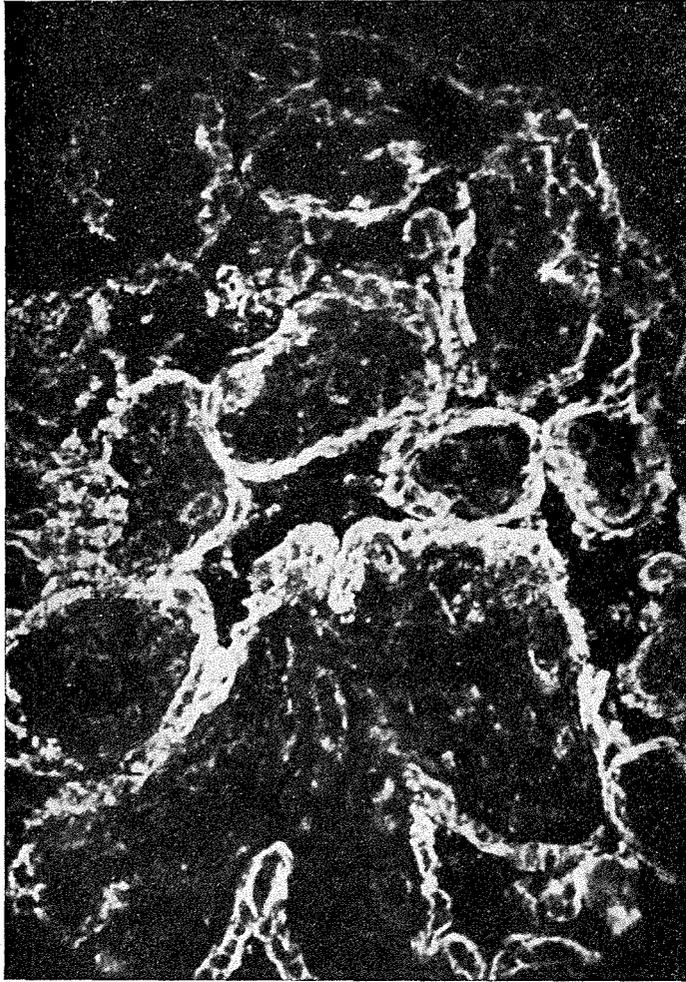


Fig. 1.1. - Quando si inietta in un coniglio un immunocomplesso ottenuto per precipitazione dal siero di donne gravide, si ottiene un anticorpo che si fissa, come mostrato, al tessuto trofoblastico normale.

3. Altri antigeni
  - $\alpha$ -2 globulina
  - $\beta$ -1 glicoproteina specifica
  - Altre proteine placentari.

Sebbene questi ormoni, enzimi e altre strutture placentari siano importanti come marcatori di attività del trofoblasto per la diagnosi

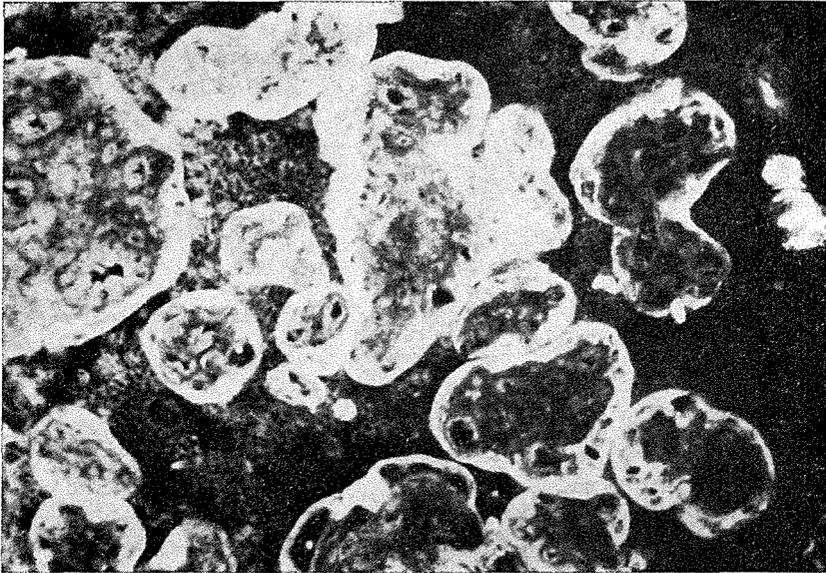


Fig. 1.2. - Sezione di placenta (fissata in alcool) preparata con un siero anti-beta-I glicoproteina specifica, per mostrare la localizzazione del trofoblasto.

di gravidanza e delle sue relative patologie, è improbabile che possano svolgere un ruolo significativo nella soppressione di una risposta immunitaria sistemica, sebbene una immunosoppressione locale periplacentare sia possibile.

### **Meccanismi responsabili del non-rigetto dell'unità feto-placentare**

Numerose ipotesi possono essere proposte per spiegare come mai l'unità feto-placentare possa crescere in un ambiente antigenicamente ostile. Queste ipotesi sono state discusse in alcune recenti revisioni (Scott e Jones, 1976; Loke, 1978) e possono essere riassunte nel seguente modo.

1. L'acido sialico, il fibrinogeno e le immunoglobuline possono mascherare le specificità antigeniche del trofoblasto, determinando il blocco di una efficiente risposta immunitaria da parte della madre: a livello del trofoblasto sono dimostrabili mucoproteine ricche di acido sialico (Kirby et al, 1964; Bradbury et al, 1970) e queste mucoproteine possono essere rimosse con un trattamento con neu-

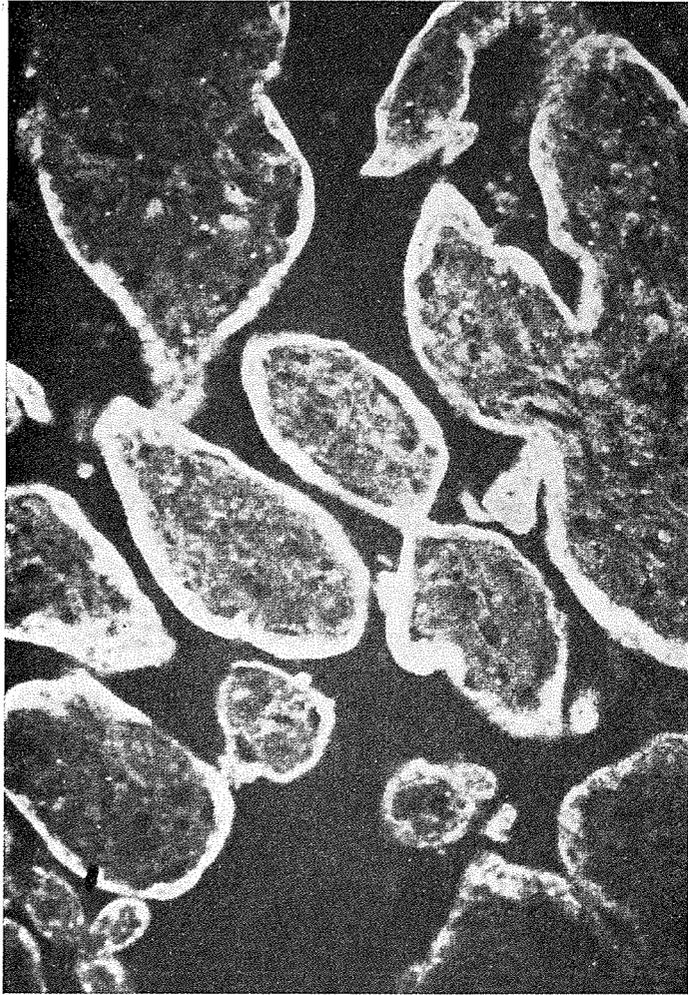


Fig. 1.3. - Sezione di placenta preparata con un siero anti-HCG per mostrare in immunofluorescenza la distribuzione dell'HCG nelle cellule del trofoblasto che rivestono i villi.

raminidasi determinando un aumento della immunogenicità del trofoblasto stesso (Currie et al, 1968). I linfociti fetali possono essere allo stesso modo ricoperti di acido sialico (Tiiliakinen et al, 1974). Similmente immunoglobuline o immunocomplessi che aderiscono alla superficie placentare possono inibire una risposta immunitaria (Masson et al, 1977). La presenza di fibrinogeno di per sé può agire allo stesso modo.

2. Un secondo meccanismo è legato alla risposta soppressiva locale di ormoni o altri fattori prodotti o liberati dalla placenta.

Ormoni e altre proteine prodotti dalla placenta che comprendono il lattogeno placentare umano (HPL), la gonadotropina corionica (HCG), « pregnancy zone proteins » (PZP) sono in grado di sopprimere le reazioni miste linfocitarie e la risposta blastica alla PHA (Adcock et al., 1973; Contractor e Davies, 1973; Birekland et al, 1979). La concentrazione di questi ormoni in prossimità delle cellule del trofoblasto è ampiamente in eccesso rispetto a quelle necessarie a produrre questi effetti inibitori in vitro. È stato inoltre dimostrato che linfociti attivati del neonato sono in grado di produrre sostanze a basso peso molecolare con attività soppressiva in grado di inibire la risposta linfoproliferativa materna (Olding e Oldstone, 1976; Olding et al, 1977).

3. Infine deve essere considerato in concetto di immunosoppressione della madre sia in generale che più specificatamente ai soli antigeni fetali. La reattività immunitaria della madre sarà discussa in

dettaglio in uno dei prossimi capitoli. Vale la pena di sottolineare in questa sede che sono stati ben documentati fattori immunosoppressivi nel siero di donne gravide (Leventhal et al., 1970; Kasakura, 1971). Inoltre linfociti materni mostrano una ridotta attività citotossica nei confronti di cellule fetali (Bonnard e Lemnos, 1972; Olding e Oldstone, 1974). È improbabile che ciò sia dovuto ad una soppressione del sistema immunitario materno, perché i test immunitari sono quasi normali (Gusdon et al, 1976). Un'altra possibilità è che si verifichi una specifica soppressione dell'immunità materna attraverso un fenomeno di « low zone tolerance ». È stato dimostrato che in presenza di bassi livelli di antigeni circolanti la risposta immunitaria può essere specificatamente depressa, ed è probabile che la ridotta concentrazione di antigeni associati al trofoblasto possa agire in questo modo.

### **Trasferimento di immunità umorale al feto**

La placenta è in grado di trasferire selettivamente immunoglobuline del circolo materno a quello fetale (Hemmings, 1976). In particolare immunoglobuline della classe IgG e sue sub classi (IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub>, e IgG<sub>4</sub>) passano attraverso la barriera placentare abbastanza rapidamente a differenza delle IgA e IgM. Il passaggio di IgG inizia

intorno alla dodicesima settimana di gestazione e aumenta con l'età gestazionale (Gitlin e Biasucci, 1969). Tuttavia la velocità di passaggio delle varie classi di IgG varia considerevolmente (Chandra, 1976), con le IgG<sub>1</sub> che aumentano rapidamente dalla sedicesima settimana per raggiungere i livelli più alti intorno alla ventottesima settimana.

Le IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>3</sub> presentano un rapido aumento, dai bassi livelli del 2 e 0,5 per cento del totale IgG intorno alla sedicesima settimana di gestazione, per raggiungere il plateau verso la trentaduesima settimana con livelli del 30 per cento per le IgG<sub>2</sub> e del 7,2 per cento per le IgG<sub>3</sub> del totale delle IgG. Livelli di IgG più alti di quelli presenti nella circolazione materna sono stati dimostrati nel sangue del cordone (Kohler e Farr, 1966) particolarmente in seguito a parto per via vaginale (Jones e Payne, 1967).

Il trasporto dell'immunoglobulina attraverso la membrana placentare dipende dalla presenza di recettori per il frammento Fc. Si tratta di un frammento dell'immunoglobulina che non è implicato nel riconoscimento e nel legame con l'antigene, ma che ha altre funzioni, tra cui il legame con il complemento, i monociti, le membrane fetali e l'epitelio dell'intestino. I recettori per il frammento Fc presenti sulla placenta umana sono in grado di legare fortemente le IgG<sub>1</sub> e IgG<sub>3</sub> mentre solo debolmente le IgG<sub>2</sub> e le IgG<sub>4</sub> (McNab et al. 1976). Le immunoglobuline A e M non si legano ai recettori di membrana. Il legame del frammento Fc ai recettori a livello della membrana placentare innesta un processo di endocitosi che permette il trasporto di immunoglobulina attraverso la cellula. Sebbene l'endocitosi di molecole proteiche associate alla membrana è normalmente seguita dalla degradazione, le immunoglobuline sfuggono a questi processi degradativi probabilmente perché sono rivestite da uno strato di recettori Fc (Kraehenbuhl et al, 1979).

La quota di immunoglobuline che passa dalla madre al feto dipende da molti fattori che comprendono l'integrità funzionale della placenta, l'età gestazionale come pure i livelli di immunoglobuline nel siero materno. Il passaggio di immunoglobuline dalla madre al feto determina il trasferimento passivo della resistenza nei confronti di numerosi organismi (Cramer et al, 1974; Bellanti e Jurlado, 1976). Neonati con ritardo di crescita intrauterina presentano bassi livelli di immunoglobuline (particolarmente IgG<sub>1</sub>) ed inoltre titoli più bassi di anticorpi specifici (Chandra, 1976).

Dopo la nascita si osserva una caduta dei livelli di IgG di derivazione materna con un'emivita di circa sette settimane. Questo

fenomeno è associato con un aumento delle IgG prodotte dal feto. Il risultato netto è una caduta dei livelli di IgG, che raggiungono i livelli più bassi tra l'ottava e la ventesima settimana. Successivamente si osserva un progressivo aumento fino a raggiungere i valori dell'adulto entro il settimo anno circa.

### **Passaggio di cellule attraverso la placenta**

Sebbene sia relativamente facile immaginare il trasporto libero, attivo o passivo, di metaboliti dalla madre al feto o viceversa, è più difficile stabilire il passaggio di cellule in questo senso.

D'altro canto esistono ampie evidenze di cellule che entrano nella circolazione materna e in misura inferiore cellule materne che entrano nella circolazione fetale.

#### *Passaggio di cellule fetali nella circolazione materna*

*Trofoblasto* Cellule del trofoblasto sono riscontrabili nella circolazione materna. È stato calcolato che fino ad un grammo di tessuto trofoblastico viene rilasciato dalla placenta ogni giorno (Douglas et al, 1959). Cellule di derivazione trofoblastica sono state trovate a livello dei polmoni e di altri organi.

*Globuli rossi fetali* Di maggiore interesse è il passaggio di globuli rossi fetali, che possono essere dimostrati nella circolazione materna a partire dall'ottava settimana gestazionale con la tecnica di eluizione di Kleihauer o tecniche di immunofluorescenza per l'emoglobina fetale (Fig. 1.4). Un numero maggiore di cellule si osserva dopo il parto e in minor misura in seguito a manipolazione del feto per motivi ostetrici (Hay et al, 1979). La quota di globuli rossi fetali nella circolazione materna varia da minime quantità fino a massive emorragie fetali.

*Leucociti* Il passaggio di leucociti dal feto alla circolazione materna è probabilmente limitato a quelle gravidanze associate con emorragie feto-materne. Usando tecniche di citogenetica, Walaknowska et al, (1969) hanno dimostrato che il cromosoma Y era presente in 19 donne su 21 portatrici di un feto maschio. Usando tecniche di marcatura del cromosoma Y con fluorescenza, sono state dimostrate cellule di derivazione fetale nella circolazione materna in quattordi-

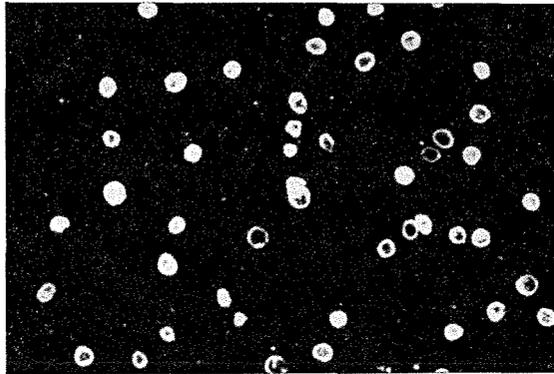


Fig. 1.4. - Preparato in immunofluorescenza di cellule che contengono HbF (« cellule F »).

cesima e quindicesima settimana (Schröder e De la Chapelle, 1972).

La persistenza di linfociti di derivazione fetale nella circolazione materna può dare origine ad una forma spontanea e transitoria di chimerismo nella madre. Ulteriori dettagli sul passaggio di leucociti dalla circolazione materna a quella fetale sono riportati in recenti pubblicazioni di Adinolfi (1975) e Krahenbuhl et al (1979).

#### *Passaggio di cellule dalla madre al feto*

È risultato più difficile stabilire il passaggio di cellule dalla circolazione materna a quella fetale, in parte per la difficoltà di ottenere campioni di sangue fetale e in parte perché la stimolazione da parte di mitogeni di cellule di derivazione materna (necessaria per l'analisi dei cromosomi) risulta inibita dalla presenza di linfociti fetali e/o plasma. In 231 neonati maschi (25880 metafasi) esaminati sono state trovate soltanto tre cellule con cariotipo 43XX (Turner et al, 1966; Olding, 1972; Adinolfi e Gorvette, 1974). Si deve concludere che il passaggio di leucociti materni nella circolazione fetale rappresenti un fenomeno raro.

#### *Conseguenze del passaggio di cellule tra le circolazioni materna e fetale*

Sebbene il passaggio di cellule dalla circolazione feto-materna non sia patologicamente significativo in molti casi, è probabile che in

determinate circostanze possa determinare effetti sfavorevoli. Gli eventi che seguono lo scambio di cellule tra le circolazioni materna e fetale sono i seguenti.

1. *Produzione di anticorpi anti-HLA.* Leucoagglutinine sono state riportate nel 6-24% di donne multipare (Payne, 1964; van Rood et al, 1958) e anticorpi citotossici in una percentuale superiore al 50% (Terasaki et al, 1970). Sebbene questi anticorpi siano quasi tutti appartenenti alla classe IgG, non esistono sicure evidenze di anomalie fetali che dipendano dalla presenza di anticorpi materni HLA.

Una incidenza più alta di quella prevedibile di malformazioni congenite come conseguenza della presenza di anticorpi anti-HLA è stata suggerita (Terasaki et al, 1970), ma deve essere confermata. D'altro canto la presenza di alti titoli di anticorpi antileucociti nella circolazione materna può essere significativa, ad esempio, nei casi di successive trasfusioni e nel rigetto di un trapianto.

2. *Malattia emolitica del neonato.* Il passaggio di globuli rossi fetali può stimolare la produzione di anticorpi anti-Rh e antigruppo sanguigno. A differenza degli anticorpi anti-HLA, questi anticorpi rappresentano una causa di patologia (Mollison, 1979).

3. *Passaggio di linfociti* Rimane da stabilire se il passaggio di linfociti dal feto alla circolazione materna possa produrre effetti sulla risposta immunitaria materna. Sebbene sia stato suggerito da alcuni autori (Gill, 1977) uno stato di spontaneo e transitorio chimerismo nella madre e sebbene linfociti attivati fetali possano rilasciare un fattore solubile di basso peso molecolare con attività immunosoppressiva (Olding et al, 1977; Olding, 1979), non è stabilito a quale livello questo fattore inibisca la risposta immunitaria materna.

4. Il passaggio di cellule dalla circolazione materna a quella fetale può dal punto di vista teorico determinare una reazione del trapianto contro l'ospite (« *graft-versus-host reaction* »-GVH) che potrebbe essere talmente severa da determinare la morte del feto. Questo è stato stabilito in studi sperimentali; d'altro canto le evidenze nell'uomo sono isolate a pochi casi ed è improbabile che questa rappresenti una tra le cause maggiori di morbilità nel feto (Kodowaki et al, 1965; Githens et al, 1969).

5. *Corioncarcinoma* Sebbene le cause del corioncarcinoma in seguito a gravidanza siano lontane dall'essere chiarite è stato postulato che le cellule metastatizzanti del trofoblasto possono andare incontro in determinate circostanze a trasformazione neoplastica che può condurre al corioncarcinoma.

## **ASPETTI IMMUNOLOGICI DELL'ABORTO**

È difficile stimare accuratamente l'esatta proporzione di feti che muoiono durante la gravidanza. Carr (1971) ha stimato che nel 15% di tutte le gravidanze si determina un aborto spontaneo e che un 30 per cento dei feti sia perduto prima che la donna accerti la gravidanza; un totale quindi del 45% di tutte le gravidanze. Da un punto di vista teorico, Roberts e Lowe hanno stimato che il 78% dei concepimenti nelle donne tra i 20 e 29 anni evolve verso un aborto. In un'ampia percentuale dei casi la causa dell'aborto rimane da stabilire.

Numerosi fattori sono stati associati all'aborto. Questi includono infezioni, fattori fisici a livello uterino (fibroma), disordini endocrini, difetti genetici (comprendenti anomalie cromosomiche), così come malformazioni congenite. D'interesse in questo ambito è se fattori immunologici possono svolgere un ruolo nel processo abortivo.

Negli animali da esperimento la gravidanza può essere interrotta con la somministrazione di siero eterologo antitrofoblasto (Behrman, 1971; Beer et al, 1972), anti HCG (Howe, 1975), o anti- $\alpha$ -fetoproteina (Slade, 1973). Un'ampia mole di lavoro è attualmente in corso con lo scopo di stabilire se questa osservazione sia rilevante anche nell'uomo (WHO, 1978).

Evidenze indirette che fattori immunologici svolgono un ruolo nei processi abortivi includono il rilievo di anticorpi antiplacentari nella donna che abortisce (Montemagno e Di Stefano, 1965). Il significato di questi anticorpi è però discutibile. Inoltre negli aborti ripetuti è possibile riscontrare un'aumentata incidenza di anticorpi anti-HLA (Caretti et al, 1974), una incompatibilità ABO materno-fetale (Takana e Miller, 1972; Lauritsen et al, 1965), una iperreattività tra linfociti materni e paterni (Halbrecht e Komlos, 1968) e un'aumentata capacità al rigetto di trapianti di cute del marito (Bardawill et al, 1962).

Dati più recenti tendono tuttavia a diminuire l'importanza di tali

evidenze di una aumentata iperattività nelle donne che abortiscono. Rocklin et al (1976) hanno trovato che nelle pazienti che abortiscono si riscontra l'assenza di un anticorpo IgG diretto contro antigeni paterni (non-HLA) che si riscontra nelle gravidanze normali. Si presume che questo anticorpo agisca bloccando l'effetto dei linfociti materni contro il tessuto trofoblastico. Questa osservazione è importante in quanto enfatizza l'assenza di reattività ad antigeni fetali come fattore significativo nella patologia della gravidanza. Certamente l'esame delle placente abortive non presenta gli aspetti caratteristici del rigetto su base immunitaria, ad esempio infiltrazione linfocitaria, deposizione di immunoglobuline e del complemento, etc. La decidua può presentare un aumentato infiltrato mononucleare; tuttavia questi rilievi non sono costanti e sono presenti anche negli aborti terapeutici (Fox e Elston, 1978).

Le evidenze che i processi abortivi siano sostenuti da fattori immunologici sono lontane dall'essere stabilite anche se l'aborto rappresenta un evento più comune della gravidanza stessa. È probabile che alcune donne siano incapaci di rispondere al carico antigenico fetale con un'appropriata risposta immunitaria rendendole particolarmente a rischio per le patologie associate alla gravidanza, tra cui forse anche l'aborto.

## **CONTROLLO IMMUNOLOGICO DELLA FERTILITÀ**

La possibilità di usare vaccini per prevenire la fecondazione è stata sollevata da numerosi autori. Il razionale è legato alla presenza di specifici antigeni placentari espressi precocemente nello sviluppo e che possono essere rapidamente soggetti ad una risposta immunitaria. Sebbene gli studi sperimentali siano in continua progressione (Edwards e Johnson, 1976; Boettcher, 1977; Stevens, 1979; vedi anche WHO, 1978), molti problemi devono essere ancora superati prima che ciò diventi una reale possibilità per l'uomo.

## **DIFETTO DI INTERAZIONE IMMUNITARIA MATERNO-FETALE**

Verranno brevemente presentate quelle situazioni in cui si verifica un alterato equilibrio o anormalità dell'interazione materno-fetale.

### *Sterilità*

Problemi associati con aspetti immunologici della sterilità sono oggetto di numerosi studi e sono stati recentemente oggetto di una revisione da parte di Boettcher (1977). Questo aspetto non sarà discusso ulteriormente.

### *Aborto*

Sebbene l'incidenza di aborti risulti più alta delle gravidanze portate a termine, si è lontani dal comprendere se cause immunologiche possano essere rilevanti.

### *Malattie autoimmuni in gravidanza*

Un grande numero di patologie della gravidanza di origine immunologica hanno un diretto collegamento con lo sviluppo della gravidanza e con le condizioni del feto. Queste saranno discusse in dettaglio nel Capitolo 5. Queste malattie includono patologie autoimmuni, come ad esempio la porpora trombocitopenica idiopatica, lupus eritematoso sistemico, l'artrite reumatoide.

### *Disordini specifici della gravidanza*

Questo gruppo comprende un numero di malattie che sono specifiche della gravidanza, quali ad esempio la pre-eclampsia, l'herpes gestationis etc. In un successivo capitolo verranno dati maggiori dettagli (cap. 4).

### *Malattia emolitica del neonato*

Il passaggio di emoglobina dalla circolazione materna a quella fetale (che determina l'anemia emolitica) è ovviamente di grande rilievo nell'incompatibilità Rh e ABO. Questi aspetti sono ampiamente trattati in numerosi testi e saranno in questa sede riportati solo brevemente. (cap. 4).

### *Problemi relativi al feto e al neonato*

Un numero di problemi relativi allo sviluppo del sistema immunitario nel feto e i fattori immunologici correlati con lo stato di salute dell'individuo nel periodo perinatale saranno discussi in dettaglio nel capitolo 3.

## ASPETTI IMMUNOLOGICI DELLA GRAVIDANZA NORMALE

### CAMBIAMENTI FISIOLÓGICI IN GRAVIDANZA

Nel trattare i cambiamenti immunologici che si verificano durante la gravidanza, è importante comprendere i cambiamenti fisiologici che si verificano. Verranno offerti soltanto degli accenni, sufficienti per sottolineare il fatto che la gravidanza implica un processo dinamico che comporta continui cambiamenti nel volume sanguigno e nei suoi costituenti. Queste modificazioni sono riassunte nella tabella 2.1. Ulteriori dettagli su questo problema sono presenti in eccellenti monografie (ad es. Hytten e Leitch, 1971; Shearman, 1979).

#### Volume sanguigno

Sebbene sia noto da oltre cent'anni che il volume sanguigno aumenta durante la gravidanza, la valutazione sistematica dei cambiamenti del volume plasmatico e della parte corpuscolare è iniziata negli anni '30 usando tecniche di colorazione (colorazioni con in rosso Congo e il Blu di Evans). Durante questi studi preliminari si era concluso che durante le ultime settimane prima del parto il volume plasmatico della gestante era intorno ai 3500-4000ml (a confronto del volume plasmatico di un soggetto di controllo che negli studi riportati era di circa 2600 ml). Questo comporta un aumento medio di 1000-1500ml nel volume plasmatico che si verifica durante la gravidanza. La maggior parte degli autori ritiene che il picco del volume si verifica nella 34 settimana di gestazione. Il volume plasma-

Tab. 2.1 Modificazioni fisiologiche durante la gravidanza

Componenti del sangue	Valori pre-gravidici	Gravidanza
Volume del sangue	4000 ml	Aumenta a 5400 ml
Volume plasmatico	2600 ml	Aumenta a 3500 ml
Massa eritrocitaria	1450 ml	Aumenta di 100-150 ml
Emoglobina	12-14 gr/100 ml	Si riduce di 1-2 gr/100 ml
Ematocrito	40-50%	Si riduce
Leucociti	$7 \times 10^9/l$	Aumenta a $10 \times 10^9/l$
Neutrofilii	$4.5 \times 10^9/l$	Aumenta a $7.7 \times 10^9/l$
Linfociti	$1.5 \times 10^9/l$	Non aumentato in modo significativo
Monociti	$< 1 \times 10^9/l$	Non aumentato
Basofili	$< 1 \times 10^9/l$	Lievemente ridotto
Piastrine	$150-540 \times 10^9/l$	Non modificazioni nel numero e funzione
Elettroliti serici	Sodio 140 mmol/l Potassio 4 mmol/l Cloro 100 mmol/l	Lievemente ridotti
Osmolità	290 mOsm	Ridotto a 280 mOsm in 8 <sup>a</sup> settimana — costante riduzione durante la gravidanza
Viscosità del sangue	4.61	Si riduce a 4-2 all'inizio della gravidanza
VES	$< 20$ mm/ora	Aumentata a 44mm/ora
Proteine plasmatiche	7 gr/100 ml	Si riduce di circa 1 gr/100 ml nel I° trimestre
Albumina	4 gr/100 ml	Si riduce a 3 gr/100 ml in 14 <sup>a</sup> settimana

Tab. 2.1 (continua)

Componenti del sangue	Valori pre-gravidici	Gravidanza
Fibrinogeno	3 gr/l	Aumentato oltre 8 gr/l nel I° trimestre
$\alpha$ -1 globulina	2.3-3.5 gr/l	Aumentata di circa 1 gr/l
$\alpha$ -1 antitripsina	2-4 gr/l	Aumentata del doppio
Glicoproteina a rapida precipitazione		Aumentata di circa il 40%
$\alpha$ -2 globulina	5.5-9.5 gr/l	Progressivo aumento durante la gravidanza di circa 1 gr/l
$\alpha$ -2 macroglobulina	4 gr/l	Aumentato di circa il 27%
$\beta$ -globulina	7.1-11.5 gr/l	Aumenta in modo costante durante la gravidanza di circa 3 gr/l
Proteine plasmatiche associate alla gravidanza	10 $\mu$ g/ml	Aumenta a 1000 $\mu$ g/ml
Enzimi plasmatici		
Fosfatasi alcalina di origine placentare	15 $\mu$ mol/min/l	Aumenta a 85 $\mu$ mol a 40 settimane
Aminopeptidasi		
Cistin-aminopeptidasi	4 unità	Aumenta a 42 unità a 40 settimane
Leucin-aminopeptidasi	4 unità	Aumenta oltre 8 unità a 40 settimane
Diamin-ossidasi		Incremento notevole durante la gravidanza
Ceruloplasmina	30 mg %	Aumenta a 48 mg %
Altri enzimi		
Amilasi, colinesterasi e pseudocolinesterasi, lipasi, lattico-deidrogenasi, idrossi-butirrato deidrogenasi, isocitrato deidrogenasi, transaminasi glutammico-ossalacetico, transaminasi glutammico-piruvico		Invariati o lievemente modificati

Tab. 2.1 (continua)

Componenti del sangue	Valori pre-gravidici	Gravidanza
Lipidi	700 mg/100 ml	Aumenta a oltre 1000 mg/100 ml in 40 <sup>a</sup> settimana Si riduce da 1:2 a 1:5 in 30 <sup>a</sup> settimana
Rapporto $\alpha/\beta$ lipoproteine		
« Seromucoïd »	10 mg/100 ml	Aumenta a 14 mg/100 ml dopo 24 settimane di gestazione
$\alpha$ -Fetoproteina	< 10 $\mu$ g/ml	Aumenta in modo progressivo fino a 500 $\mu$ g/ml nel III <sup>o</sup> trimestre di gravidanza
Ormoni		
HCG	< 1 iu/l	Aumenta entro 10 giorni dall'ovulazione; il picco (oltre 100.000 iu/l) si raggiunge nel secondo mese. Si riduce nel II <sup>o</sup> e III <sup>o</sup> trimestre a circa 10.000 iu/l
HPL	< 1 mg/ml	5-10 mg/ml
Progesterone	< 20 mg/ml	Aumenta rapidamente a 80 $\mu$ g/ml in avanzata gravidanza
Esterogeni (escrezione)	oltre 105 $\mu$ g/die (picco luteale)	Aumenta fino a 49 mg/die in avanzata gravidanza
Steroidi		
Cortisolo	3-100 mg/die	Aumento significativo, soprattutto del cortisolo e aldosterone
Aldosterone	2 mg/die	Lieve incremento
Ormoni ipofisari		
Ormoni tiroidei		
Tiroxina libera (T <sub>4</sub> )	70-180 mmol/l	Lieve incremento

tico ritorna a valori normali in un periodo compreso tra la sesta e l'ottava settimana dopo il parto.

Dati relativi alle modificazioni del volume plasmatico nei primi stadi della gravidanza sono meno disponibili, ma sembra che prima della decima settimana di gestazione si verifichi un lieve cambiamento del volume plasmatico o che non si verifichi affatto; un aumento è solitamente rilevabile intorno alla dodicesima settimana.

Le gravidanze multiple sono caratterizzate da un aumento più cospicuo del volume plasmatico: 4731 ml nei gemelli (un aumento di 1694 rispetto al controllo), 5170 ml nel caso di gravidanza trigemina (un aumento di 2402 ml) e in una quadrigemina un volume sanguigno di 5990 ml alla trentaquattresima settimana (Fullerton et al, 1965).

Usando tecniche di marcatura con isotopi, è stato calcolato che la massa eritrocitaria varia in gravidanza da 1680 a 1982 ml (in confronto ai valori normali compresi tra 1452-1754 ml). L'incremento netto della massa eritrocitaria varia da 110-560 ml, con un'ampia variabilità individuale (Caton et al, 1951). Quest'aumento dipende dall'età gestazionale, essendo circa 15 ml alla ventesima settimana, 150 alla trentesima e 250 ml al termine. Non ci sono evidenze di una diminuzione della massa eritrocitaria durante la gravidanza. Questo comporta che i cambiamenti maggiori nella composizione sanguigna riguardano principalmente le modificazioni del volume plasmatico, che aumenta da 2600 ml nella donna non gravida a 3830 ml alla trentaquattresima settimana e 3600 ml al termine. Questo determina una caduta del valore dell'emoglobina e dell'ematocrito (« anemia fisiologica della gravidanza », vedi Peck e Arias, 1979).

### **Componenti cellulari del sangue**

Nella parte terminale della gravidanza si osserva normalmente un aumento dei leucociti da  $7.0 \times 10^9/l$  nella donna non gravida a  $10 \times 10^9/l$  (Mitchell et al, 1966). Questo aumento è dovuto quasi esclusivamente ad un aumento dei neutrofili che raggiungono  $4,5 \times 10^9/l$  nell'ultimo periodo della gravidanza. Linfociti, monociti, eosinofili non risultano significativamente aumentati durante la gravidanza.

Si può osservare una riduzione nel numero dei basofili. Questi cambiamenti sono probabilmente ormono-dipendenti: Cruskhank et al (1970) hanno osservato un aumento nei leucociti, soprattutto neutrofili, in donne sottoposte a trattamento con estrogeni.

Le piastrine risultano normali in gravidanza sia nel numero che nella funzionalità valutabile con tests di aggregazione.

### **Costituenti plasmatici**

L'emodiluizione che si verifica durante la gravidanza determina una riduzione di numerosi componenti plasmatici. La concentrazione degli elettroliti sierici (sia cationi che anioni) si riduce di circa 5mEq/l. L'osmolarità del siero diminuisce rapidamente nelle prime otto settimane di gravidanza da valori di 290 mOsm nelle donne non gravide a 280 mOsm, valore che si mantiene durante tutta la gravidanza. Questa riduzione è equivalente alla riduzione di osmolarità che si osserva in seguito all'introduzione di un litro d'acqua.

La pressione colloidale osmotica è dipendente dalla concentrazione di albumine sieriche e di conseguenza si osserva una progressiva diminuzione durante la gravidanza fino alla ventiquattresima settimana di gestazione oltre la quale si mantiene in plateau.

La viscosità relativa del sangue diminuisce da valori di 4,61 nella donna non gravida a 4,20 nel periodo iniziale della gravidanza fino a raggiungere valori di 3,84 tra la 22<sup>a</sup> e la 28<sup>a</sup> settimana di gestazione.

La VES aumenta da valori normali inferiori a 20mm/h a 40mm/h o valori superiori. Questo è probabilmente dovuto alla formazione di aggregati di globuli rossi prodotti dall'aumentata concentrazione di fibrinogeno e globulina.

### *Proteine plasmatiche*

I cambiamenti principali che si verificano durante la gravidanza possono essere così riassunti. Si osserva una diminuzione di circa 1gr/100ml nel primo trimestre di gravidanza rispetto alle normali concentrazioni (7gr/100ml). Un valore di plateau si raggiunge verso la metà della gravidanza. Questo è dovuto quasi esclusivamente alla diminuzione nella concentrazione dell'albumina plasmatica dai valori normali di 4gr/100ml a valori di circa 3gr/100ml. Questa diminuzione si verifica nelle fasi precoci della gravidanza, intorno alla 14<sup>a</sup> settimana di gestazione, mentre in seguito la diminuzione è meno marcata. Si osserva una complessiva diminuzione dei livelli sierici di immunoglobuline durante la gravidanza. D'altro canto la concentrazione di alcune proteine aumenta durante la gravidanza.

La concentrazione di fibrinogeno aumenta in modo considerevole da valori normali di 3gr/l a 6-8gr/l nel primo trimestre (Phillips e Skrodelis, 1958). Le alfa-1-globuline aumentano di circa 1gr/l. I livelli di  $\alpha$ -1-anti-trispina sono quasi raddoppiati rispetto ai normali e si osserva un aumento di circa il 40% della frazione di glicoproteine a rapida precipitazione (Studd, 1975). Anche le alfa-2 globuline mostrano un progressivo aumento di circa 1gr/l durante la gravidanza. Di queste, la frazione della alfa-2 macro-globuline aumenta di circa il 27%. Le beta-globuline aumentano costantemente in gravidanza di circa 3gr/l.

È stato ipotizzato che gli estrogeni siano responsabili delle variazioni delle proteine plasmatiche che si osservano durante la gravidanza. Musa et al. (1967) hanno osservato cambiamenti simili a quelli che si verificano durante la gravidanza, cioè riduzione delle proteine (soprattutto dell'albumina), lieve aumento delle beta-globuline e lieve riduzione delle gammaglobuline, in seguito alla somministrazione di 0,5 mgr di etinil-estradiolo pro-die per 20 giorni. Allo stesso modo è stato osservato un aumento delle « pregnancy-zone proteins » (PZP) in donne non gravide che usano contraccettivi orali (Bohnn 1974; Damber et al., 1976).

### *Proteine plasmatiche associate alla gravidanza (PAPP)*

La presenza di proteine plasmatiche presenti soltanto durante la gravidanza è stata dimostrata per la prima volta da Smithies nel 1959. È stato osservato che con l'elettroforesi su gel d'amido queste globuline migravano tra la banda delle alpha-2 e beta-globuline. È stato in seguito osservato che quattro distinte proteine sono isolabili con tecnica di immunoelettroforesi. La più semplice nomenclatura di queste proteine sembra essere « proteine plasmatiche associate alla gravidanza » (PAPP) A, B, C e D. Papp-A ha un peso molecolare di 750000 e migra come una alfa-2 globulina. Papp-B è più difficilmente isolabile e migra come una beta-globulina. Papp-C ha un peso molecolare di 110000 e migra come una beta-globulina e Papp-D ha un peso molecolare di 20000 e migra come una alfa-2 globulina (Lin et al., 1974). La frazione C è identica alla beta-1 glicoproteina (SP1) specifica della gravidanza descritta da Bohn (1971), mentre la frazione D è identica al lattogeno placentare umano (HPL).

La cinetica di produzione delle « pregnancy zone proteins » (PZP)

è simile alla produzione di HCG (dal trofoblasto) o a quella di istaminasi (diamino-ossidasi-DAO) da parte della decidua (Southren, 1966). Sono rilevabili con tecniche di radio-immunoassay durante la settimana-ottava settimana di gravidanza, aumentano in modo esponenziale successivamente, cosicché la concentrazione plasmatica raggiunge intorno alla tredicesima settimana valori di 820 mg/ml (rispetto ai valori normali di 10 mg/ml) e verso il termine della gravidanza livelli di 1000 mg/ml (Schoultz, 1974; Damber et al., 1978).

La concentrazione nel sangue del cordone (Beckman et al., 1973) e nel liquido amniotico (Damber et al., 1976; Beckman et al., 1973) è bassa.

Il ruolo delle « pregnancy zone proteins » nella risposta immunitaria è stata chiarita in numerosi studi *in vitro*. La frazione alfa-globulinica è in grado di inibire la trasformazione blastica linfocitaria e la sintesi di DNA indotta da PHA (Cooperband et al., 1968). Allo stesso modo la risposta alla PHA in donne sane non gravide è ridotta di circa tre volte in presenza di « pregnancy zone proteins » isolate (Von Schoultz et al., 1973).

Le osservazioni di Beckman e collaboratori (1974) che la produzione di glicoproteine associate alla gravidanza in presenza di incompatibilità genetiche materno-fetali (ad esempio ABO) suggeriscono che queste proteine potrebbero svolgere un ruolo di regolazione e del meccanismo di non rigetto del feto. A questo proposito è interessante notare che pazienti con basse concentrazioni di « PZP » presentano una più elevata tendenza ad abortire (Damber et al, 1978).

### *Enzimi plasmatici durante la gravidanza*

Numerosi enzimi plasmatici presentano un significativo aumento durante la gravidanza. La fosfatasi alcalina di tipo placentare (stabile al calore) aumenta di circa 3 unità all'ottava settimana, 12-16 unità alla quarantesima settimana. Più elevate attività enzimatiche sono osservabili nelle gravidanze multiple ma non è dimostrata una diretta correlazione tra i livelli enzimatici e il peso della placenta o del feto.

Le aminopeptidasi (leucin-aminopeptidasi, cistin-aminopeptidasi) rappresentano un altro gruppo di enzimi che aumentano significativamente durante la gravidanza. La cistin-aminopeptidasi aumenta da meno di 4 unità (valori normali) a 32 unità al termine della gravi-

danza, mentre la leucin-aminopeptidasi da valori inferiori a 4 unità ad oltre 80 unità al termine della gravidanza. La funzione di questi enzimi è di rompere le catene peptidiche, ad esempio gli ormoni a struttura polipeptidica che sono aumentati nel corso della gravidanza. (Le poliamine sono in grado di interagire con il siero di gravide e di produrre una significativa immunodepressione della risposta linfocitaria, Gaugas e Curzen, 1978). Questi enzimi sono probabilmente di origine placentare e livelli più elevati sono osservabili nelle gravidanze multiple.

La diamino-ossidasi (DAO, istaminasi), un enzima prodotto dalla decidua, mostra anch'esso un aumento durante la gravidanza, probabilmente come risposta alla istamina o alla produzione di altre amine da parte del feto.

La ceruloplasmina, un'ossidasi contenente rame, raddoppia (48 mg % in confronto a 28 mg %). Si ritiene che una delle funzioni di questa ossidasi sia quella di ostacolare l'azione della serotonina.

Al contrario altri enzimi mostrano una lieve o assente variazione durante la gravidanza. Tra questi sono compresi l'amilasi (diastasi), la colinesterasi, la pseudoesterasi, la lipasi, la lacto-deidrogenasi, l'isocitrato-deidrogenasi, l'idrossibutirrato-deidrogenasi, la transaminasi glutammico-ossalacetica e la transaminasi glutammico-piruvica.

### *Lipidi plasmatici*

I principali cambiamenti associati con la gravidanza comprendono un aumento della lipidemia plasmatica da 650-700 mg/100 ml alla sedicesima settimana ad oltre 1000 mg/100 ml alla quarantesima settimana. I grassi neutri mostrano l'aumento proporzionalmente maggiore. I livelli di colesterolo aumentano notevolmente probabilmente fin dall'inizio della gravidanza da circa 180 mg/100 ml all'ottava settimana a 380 mg al termine. Si osserva un lieve aumento (circa 25 %) a carico dei fosfolipidi e un tardivo aumento degli acidi grassi non esterificati (NEFA). Il rapporto tra alfa e beta lipoproteine diminuisce da 1:2 a 1:5 in trentesima settimana.

### *« Seromuroid »*

« Seromuroid » è il nome attribuito ad un gruppo eterogeneo di glicoproteine solubili in acido perclorico che migrano all'elettroforesi

principalmente nella frazione alpha-globulinica. Durante la gravidanza si osserva un aumento da valori normali di  $10 \pm 1,1$  mg/100 ml a  $13,8 \pm 2,0$  mg/100 ml. La maggior parte di questi cambiamenti si verificano dopo la trentaquattresima settimana di gestazione, con un aumento significativo durante il puerperio. I livelli nelle primipare sono solidamente più alti che nelle multipare (circa  $11,9 \pm$  mg/100 ml). I livelli di « seromucoidi » si comportano come quelli delle proteine nella fase acuta della flogosi, tendono cioè ad aumentare. Rimane tuttora da stabilire se possano svolgere un ruolo di protezione non specifica nei confronti della risposta immunitaria come è stato suggerito da alcuni autori (Apffel e Peters, 1969; Good, 1974).

#### *Alfafetoproteina (afp) e suo ruolo immunosoppressivo*

L'alfafetoproteina rappresenta uno tra i costituenti più importanti del plasma fetale, presente già dalla sesta settimana di gestazione e che aumenta fino a circa 3 mg/ml alla tredicesima settimana (Gitlin e Boesman, 1966). La concentrazione nel siero materno aumenta da livelli di 10-20  $\mu$ g/ml prima della gravidanza a 500  $\mu$ g/ml durante il terzo trimestre (Seppala e Ruoslahti, 1972). I livelli più alti nel siero materno si verificano dopo il picco osservabile nel siero fetale; non esiste alcuna correlazione tra la concentrazione di afp nel siero materno e fetale (Fig. 2.1).

La funzione dell'afp umana è ancora incerta. Essa presenta alcune similitudini con l'albumina, compreso il peso molecolare di 64.000 daltons (Nishi, 1970), una simile composizione aminoacidica e la capacità di legare estrogeni ma non il testosterone (Uriel et al, 1972).

Numerosi studi hanno mostrato che l'alfafetoproteina ha un'attività immunosoppressiva (Murgita e Tomasi, 1975; Murgita et al., 1977; Zimmerman et al., 1977). La soppressione di reazioni legate ai T linfociti è ben documentata. Per esplicitare il suo effetto massimo l'alfafetoproteina deve essere presente sin dall'inizio dell'interazione tra il linfocita e il mitogeno. Nell'uomo, l'afp inibisce la risposta blastica linfocitaria indotta da PHA o da un anti-siero anti-timo (Yachnin e Lester, 1976; Lester et al., 1978). È stato ipotizzato che l'afp sia in grado di indurre la produzione di T linfociti soppressori che inibiscono la funzione dei T linfociti ma non quella dei B (Murgita et al, 1977).

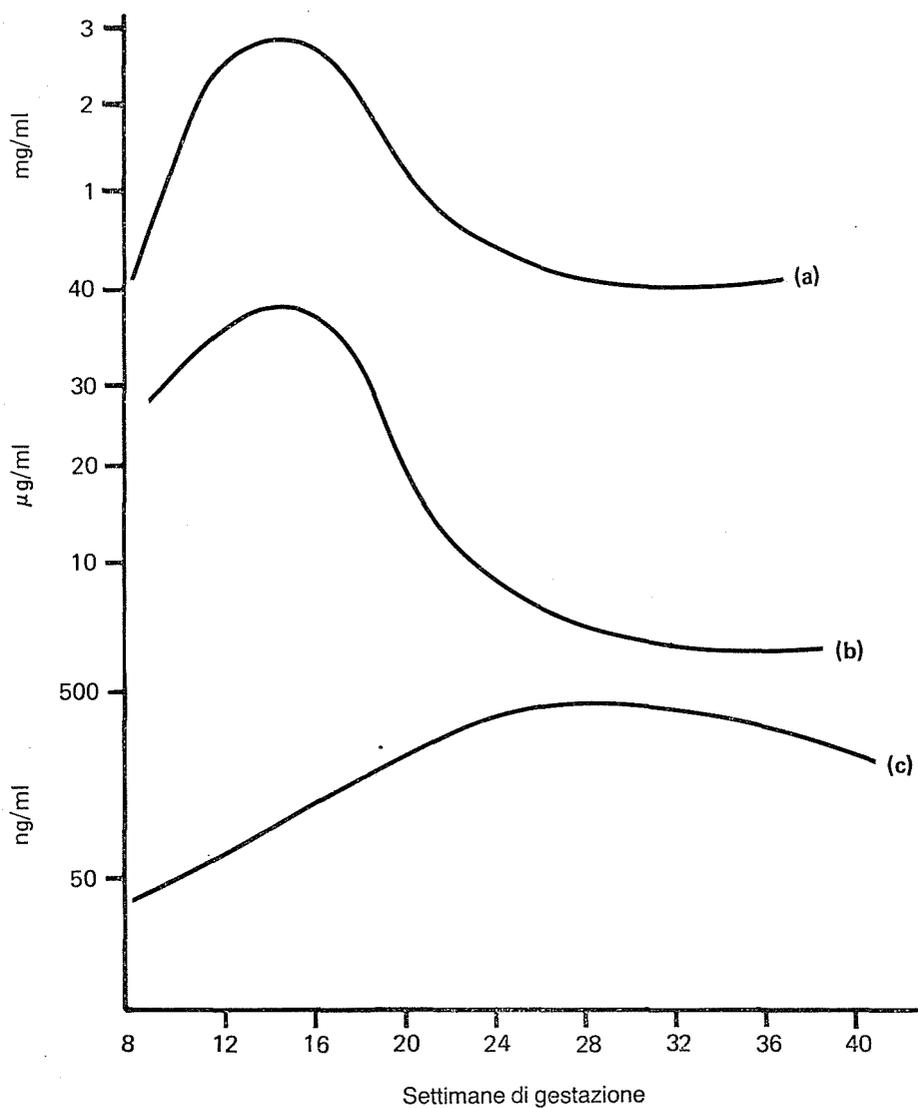


Fig. 2.1. - Livelli di alfa-fetoproteina nel siero fetale (a), liquido amniotico (b) e siero materno (c) durante la gravidanza. Si noti che i livelli al picco nella circolazione materna non si correlano con i livelli al picco nel feto. (Da Habib, Z.A. (1977) Acta obstetrica e gynecologica Scandinavica Suppl. 61, 14).

È improbabile che anticorpi contro l'afp possano svolgere alcun ruolo nell'immunità materno-fetale. L'afp è molto poco antigenica in situazioni autologhe. Il trasferimento di sieri eterologhi anti-alfafetoproteina in animali gravidi determina la comparsa di malformazioni congenite e la morte della maggior parte dei feti (Slade, 1973). È improbabile che un meccanismo di questo tipo sia presente nella gravidanza umana; sicuramente anticorpi contro l'afp non sono stati dimostrati nell'uomo.

### *Ormoni della gravidanza*

È impossibile riassumere in poche pagine l'ampia letteratura in questo campo, ma sono disponibili ottime revisioni (Ciba, 1979). Di particolare interesse è l'osservazione che per alcuni di questi ormoni è stata dimostrata una diretta azione nei confronti della risposta immunitaria. In generale si possono classificare gli ormoni della gravidanza in tre gruppi principali (Fig. 2.2).

1. Ormoni prodotti in modo specifico durante la gravidanza, ad esempio la gonadotropina corionica e il lattogeno placentare umano.

2. Ormoni che, sebbene non specifici della gravidanza, svolgono un ruolo importante per l'inizio e il mantenimento dello stato gravidico, ad esempio ormoni steroidi sessuali.

3. Altri ormoni che aumentano durante la gravidanza, ad esempio ormoni tiroidei, adrenocorticosteroidi, etc.

### *Ormoni placentari*

Molti ormoni sono prodotti dalla placenta e possono essere rilevati con sofisticate tecniche di radio-immunoassay.

*Gonadotropina corionica (HCG)*. La gonadotropina corionica, che è prodotta dal sinciziotrofoblasto, come è dimostrabile dalla coltura in vitro di cellule trofoblastiche, è forse il più importante di questi ormoni (Fig. 2.3). La localizzazione a livello del citotrofoblasto e dell'epitelio amniotico ottenuta con tecniche di immunofluorescenza (Thiede e Choate, 1963; Jones, 1968; Brody, 1969) suggerisce che queste siano i siti di accumulo dell'ormone.

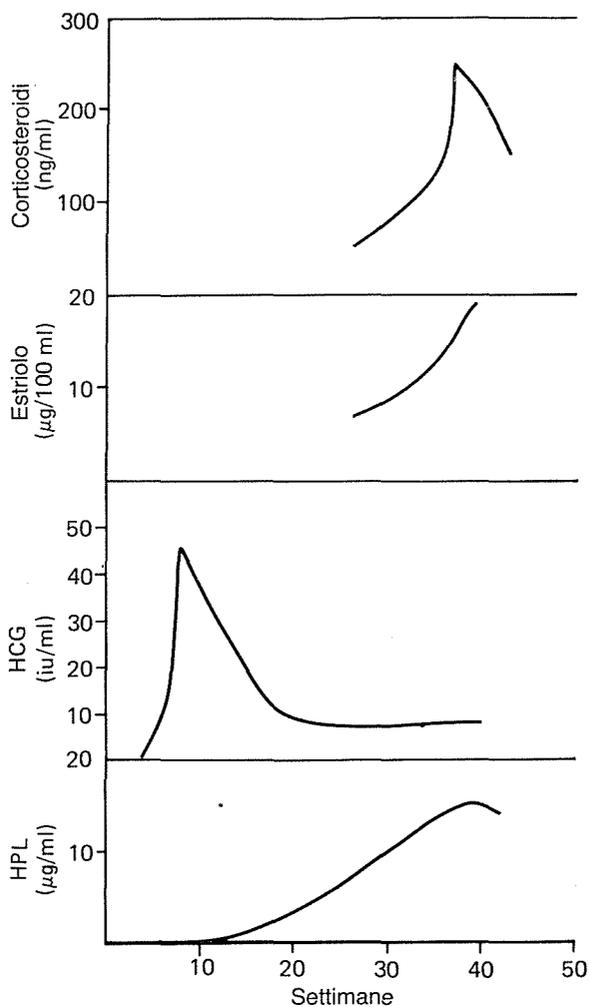


Fig. 2.2. - Produzione di alcuni ormoni materni durante la gravidanza. Si noti che il picco di HCG si raggiunge nel primo trimestre, a differenza degli altri ormoni che raggiungono i livelli al picco più tardivamente.

A livello sierico, l'HCG aumenta entro dieci giorni dall'ovulazione, raggiunge il picco entro i sessanta giorni e poi diminuisce intorno all'ottantesimo giorno. Valori al picco di 20.000-100.000 iu/l sono dimostrabili nel primo trimestre. Durante il secondo e terzo trimestre i valori sono compresi tra 4.000 e 11.000 iu/l (un successivo leggero

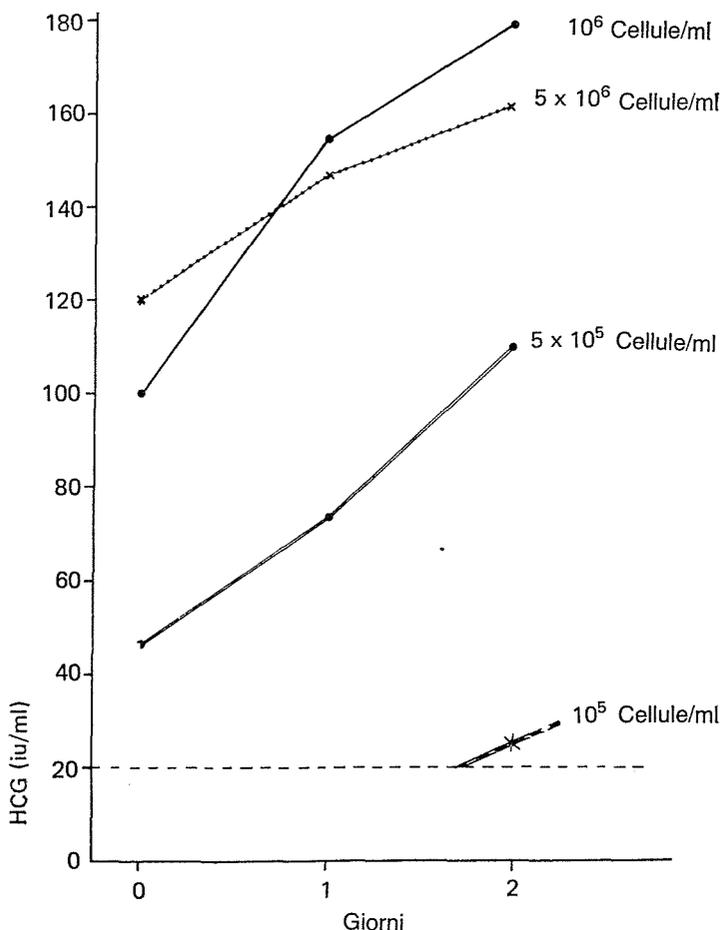


Fig. 2.3. - La produzione di HCG da parte delle cellule del trofoblasto in cultura, può essere dimostrata con la determinazione dell'HCG con tecniche di radioimmunoassay.

La quantità di ormone prodotta è proporzionale al numero di cellule in cultura.

aumento è osservabile tra la trentesima e trentaseiesima settimana e questo sembra essere più pronunciato in caso di feti di sesso femminile). A livello urinario si verificano valori al picco di 20.000-50.000/24 h nel primo trimestre e valori di 5.000-10.000 nel secondo e terzo trimestre. La placenta di per sé contiene circa 600 iu/gr. tra il secondo e il terzo mese e questi valori diminuiscono notevolmente fino a valori al di sotto di 20 iu/gr. dal quarto mese in

avanti. È interessante notare che tutti i tessuti materni sono saturati dall'HCG, mentre i tessuti fetali ne contengono molto meno.

Le funzioni attribuite all'HCG sono le funzioni luteotrofiche, cioè mantenere il corpo luteo, causare la reazione deciduale a livello dell'endometrio; funzioni adrenocorticotrofiche nel feto e probabilmente una funzione promuovente la crescita.

Numerosi tests in vitro hanno dimostrato che l'HCG ha un effetto immunosoppressivo. È stata dimostrata una ridotta trasformazione linfocitaria in presenza di HCG (Kaye e Jones, 1971; Adcock et al., 1973; Contractor e Davies, 1973; Tomoda et al., 1976). Allo stesso modo le reazioni MLR sono inibite dall'HCG (Jenkins et al., 1972; Teasdale et al., 1973), sebbene preparazioni di HCG purificato non hanno mostrato effetto immunosoppressivo (Caldwell et al., 1975; Morse, 1976). È stato suggerito (Powell, 1974) che questi fenomeni in vitro siano dovuti al legame dell'HCG alla PHA (che può legarsi alle glicoproteine-l'HCG è costituito per il 31,2 % da carboidrati) piuttosto che ad un effetto diretto sui linfociti stessi.

*Lattogeno placentare umano (HPL)*. Questo ormone è simile da un punto di vista immunologico all'ormone della crescita (HGH) ed è prodotto dal tessuto trofoblastico: può essere localizzato tramite tecniche di immunofluorescenza a livello del sinciziotrofoblasto. La placenta produce circa 1,7 gr al giorno di questo ormone che costituisce il 10-20 per cento di tutte le proteine prodotte dalla placenta. Aumenta costantemente da livelli di 5 mg/ml verso la metà della gravidanza fino a 10 mg/ml negli ultimi due mesi, sebbene siano riscontrabili notevoli variazioni individuali. Può essere dimostrato sin dalla sesta settimana di gravidanza.

Le azioni note dell'HPL possono essere così riassunte.

1. Azione lattogenica
2. Azione simile all'ormone della crescita sul metabolismo dei carboidrati (sperimentalmente, elevate dosi producono una ridotta tolleranza al glucosio)
3. Proprietà somatotropiche
4. Probabili effetti sulla eritropoiesi, sulla crescita e sviluppo della ghiandola mammaria

È stato dimostrato che l'ormone lattogeno placentare è in grado di inibire l'attivazione dei linfociti T in vitro (Contractor e Davis,

1973). Cerni et al. (1977) hanno mostrato che mentre l'incubazione dei linfociti con PHA in presenza di HPL non ha effetti sulla trasformazione blastica, si osserva una riduzione della blastogenesi quando i linfociti sono incubati con HPL per 24 h prima della stimolazione con PHA.

*Progesterone e estrogeni.* Il progesterone, più di ogni altro ormone, è responsabile dello stato gravidico. È prodotto dal corpo luteo durante ogni ciclo mestruale, probabilmente dalle cellule della granulosa luteinizzata. Ha un periodo di attività funzionale di circa settanta giorni. In seguito, la fonte principale di progesterone è la placenta. Nel plasma i livelli di progesterone aumentano lentamente da 2-12  $\mu\text{g/ml}$  tra la nona e la trentacinquesima settimana, mentre in seguito si osserva un aumento più lento fino a 70  $\mu\text{g/ml}$ .

Le azioni più importanti del progesterone sono la riduzione del tono della muscolatura uterina, probabilmente promuovendo la formazione di uno stretto legame del calcio con la cellula miometriale, in modo da prevenire il movimento del calcio e rendere la membrana non eccitabile (Carsten, 1968). Ha inoltre un effetto rilassante sugli altri muscoli lisci ed aumenta probabilmente la vascolarizzazione e la crescita dell'utero. Altri effetti metabolici del progesterone sono il rialzo della temperatura corporea di 0,3-0,6°C (gli estrogeni hanno un effetto opposto), l'aumento dell'accumulo di grasso, l'induzione di un'aumentata frequenza respiratoria, che conduce ad una ridotta pressione parziale di  $\text{CO}_2$  nel sangue arterioso, e lo sviluppo del seno.

Gli estrogeni normalmente sono prodotti dall'ovaio e dalla ghiandola surrenale; tuttavia in gravidanza la placenta rappresenta il sito più importante. I livelli di estriolo aumentano lentamente fino a circa 4  $\mu\text{g}/100$  ml entro la trentaduesima settimana e successivamente rapidamente fino a valori di 20  $\mu\text{g}/100$  ml al termine della gravidanza.

Le azioni più importanti degli estrogeni comprendono la proliferazione delle cellule miometriali, come pure un aumento del flusso plasmatico, della reattività e forza del tessuto miometriale, lo sviluppo del seno, un aumento dell'elasticità del tessuto connettivo (attraverso la polimerizzazione dei mucopolisaccaridi acidi), un aumento nella ritenzione di liquidi oltre ad altri effetti quali la leucocitosi e modificazioni a carico delle proteine sieriche, come precedentemente riportato.

Mathur et al. (1977) hanno dimostrato che gli steroidi sessuali

(progesterone ed estradiolo) hanno un effetto notevole sui livelli di immunoglobuline plasmatiche ed in particolare sulla produzione di anticorpi specifici contro la Candida. La reazione linfocitaria mista (MLC) è soppressa dal progesterone e dall'estradiolo (e testosterone) in concentrazioni di 1-20  $\mu\text{g/ml}$  mentre l'estriolo e il 16- $\alpha$ -OH progesterone non hanno alcun effetto (Clemens et al., 1979). Tuttavia hanno un effetto lieve nella risposta linfocitaria al PHA o al pokeweed (PWM) alle concentrazioni solitamente rilevabili in gravidanza (Porskitt et al., 1977). È possibile tuttavia che tali concentrazioni siano raggiunte a livello placentare (Waltman et al., 1971; Munroe, 1971; Clemens et al., 1979), esercitando un possibile effetto immunosoppressivo locale.

*Ormoni della ghiandola surrenale.* I corticosteroidi sono prodotti principalmente dalla ghiandola surrenale, ma in minima parte sono prodotti anche dalla placenta. I due ormoni più importanti da un punto di vista fisiologico sono il cortisolo e l'aldosterone. I livelli plasmatici di corticosteroidi, in particolare di cortisolo, aumentano notevolmente dai livelli di 5-10  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  nella donna non gravida a 20-40  $\mu\text{g}/100\text{ ml}$  alla trentaduesima-trentaseiesima settimana di gestazione con un'ampia variazione individuale. La transcortina, la proteina che lega il cortisolo, aumenta in concentrazione nel corso della gravidanza. I livelli di cortisolo sia libero che legato aumentano nel corso della gravidanza.

L'escrezione di aldosterone aumenta dai livelli di 2 ng al giorno prima della gravidanza a 1.000-2.000 ng al giorno. Questo aumento si verifica in modo continuativo durante tutta la gravidanza.

Si sostiene che le catecolamine prodotte dalla ghiandola surrenale aumentino in circa il 50 % dei soggetti (Stone et al., 1960); tuttavia i dati in proposito sono contrastanti.

Gli effetti dei corticosteroidi sul sistema immunitario sono stato oggetto di ampi studi (Claman, 1972). Una significativa riduzione nella risposta alla PHA è stata osservata da Tomoda et al. (1976) quando gli steroidi vengono aggiunti alla coltura. L'idrocortisone produce l'effetto soppressivo più marcato, determinando a concentrazione di 400  $\mu\text{g/ml}$  una soppressione di circa il 45 %. La concentrazione di corticosteroidi necessaria per indurre una soppressione della risposta linfocitaria agli antigeni, compresa la reazione linfocitaria mista (MLR), è spesso all'interno dei valori farmacologicamente impiegati. Per esempio Ramer e Yu (1978) hanno mostrato che livelli

di metil-prednisolone intorno a  $5 \times 10^{-5}$  mol/l sono in grado di ridurre di circa il 70 % la risposta alla Con-A.

È interessante notare che alti livelli di corticosteroidi non sono in grado di sopprimere una risposta di linfociti già « committed », ad esempio quando vengono aggiunti a colture di linfociti già stimolati con PHA (Ramer e Yu, 1978).

*Ormoni ipofisari.* È noto che la ghiandola ipofisaria aumenta durante la gravidanza. Si verifica un aumento da valori pre-gravidici di 0,4 a 0,6-0,8 gr nel primo periodo della gravidanza e questo aumento interessa sia le cellule acidofile che basofile. Tuttavia i dati sono controversi se gli ormoni ipofisari aumentino durante la gravidanza. Gli ormoni luteinizzanti sono aumentati durante la gravidanza. L'ormone luteinizzante (LH) aumenta tra i 12 e i 14 giorni dopo l'ovulazione. Allo stesso modo l'MSH aumenta da valori di 1,2 unità/ml nella donna non gravida fino a valori di 200 unità/ml nella donna gravida. Questo polipeptide è responsabile della pigmentazione cutanea durante la gravidanza. Tuttavia sono poche le evidenze che gli ormoni ipofisari siano in grado di svolgere un effetto immunosoppressivo. In particolare l'ormone della crescita e il TSH non sono immunosoppressivi (Hammarström et al., 1979).

*Ormoni tiroidei.* Un discreto aumento della ghiandola tiroidea si verifica in circa il 30 % delle donne in gravidanza (cosiddetto gozzo gravidico). Da un punto di vista istologico si osserva ipertrofia epiteliale, con la presenza di larghi follicoli ripieni di sostanza colloide. L'uptake di iodio aumenta da 1,73 a 2,74  $\mu\text{g}$  all'ora. Si osserva inoltre un aumento della proteina che lega la tiroxina (TBG) come effetto degli estrogeni. Si osserva un aumento nella concentrazione dell'ormone, sia nella forma libera che legata.

Altri ormoni tra cui l'insulina, il glucagone e la renina, non sono stati sufficientemente studiati per quel che riguarda il loro ruolo immunologico, e la loro funzione, se presente, come immunoregolatori non è stata determinata.

## RISPOSTA IMMUNITARIA E GRAVIDANZA NORMALE

### Livelli di immunoglobuline in gravidanza

I livelli di immunoglobuline plasmatiche non variano significativamente durante la gravidanza (Tab. 2.2). Gusdon (1969) ha osservato

**Tab. 2.2** Risposta immunitaria nella gravidanza normale

Fattori umorali	Livelli normali	Note
IgG	5-19 gr/l	Lieve riduzione (circa il 20%)
IgA	0.6-3.5 gr/l	Invariati
IgM	0.5-1.5 gr/l	Invariati
IgD	Circa 30 mg/l	Aumento a 80 mg/ml al termine di gravidanza
IgE	Circa 100 µg/l	Invariati
Risposta anticorporeale specifica		Titoli anticorporeali più elevati, ad esempio, contro Esch-Coli. Riduzione con il progredire della gravidanza
Immunocomplessi		Aumentati o invariati

che i livelli di IgG (13,8 gr/litro) non variano significativamente con l'età gestazionale. Più recentemente, Amino et al. (1978) hanno concluso che i livelli di IgG cadono da 17,5 gr/l nel primo trimestre a 14,5 gr/l nel secondo e a 13,6 gr/l nel terzo; ciò significa un decremento pari al 20 %.

I livelli di IgA ed IgM sono stati trovati invariati durante la gravidanza; valori tipici per le IgA sono 2,4 gr/l nel primo trimestre, 2,1 gr/l nel secondo e terzo trimestre. Per le IgM i valori osservati dovrebbero essere rispettivamente 2,6-2,4 e 2,5 gr/l (Amino et al., 1978). Valori inferiori sono stati osservati da Benster e Wood (1970), mentre valori aumentati da Panpatana et al (1974). È improbabile che qualsiasi variazione nelle IgA ed IgM durante la gravidanza risulti significativa.

Pochi dati sono disponibili relativi alle classi minori di immunoglobuline, IgE ed IgD. Vi sono scarse variazioni nei livelli di IgE nel primo, secondo e terzo trimestre (Knoblock et al., 1974; Amino et al., 1978). Di notevole interesse è l'aumento significativo dei livelli di IgD da 33 mg/l nel primo e secondo trimestre e nella donna non gravida, a 85 mg/l al termine della gravidanza (Klapper e Mendenhall, 1971; Studd, 1971; Gusdon e Prichard, 1972).

La determinazione dei livelli di immunoglobuline in termini di

valori assoluti è di limitato significato ed è probabile che queste tecniche non siano sufficientemente sensibili da determinare se un'alterata risposta immunitaria si verifica durante la gravidanza. Il problema se la risposta immunitaria anticorpale specifica nei confronti di batteri o di altri antigeni sia in qualche modo alterata durante la gravidanza è stata oggetto solo di pochi studi. Mitchell et al. (1966) hanno trovato titoli anticorpali contro *Esch. coli* più alti durante la gravidanza, ma il significato di questi dati non è chiaro. Più significativo è forse il dato (Pacsá e Pejtsik, 1977) di livelli diminuiti di anticorpi nei confronti del virus della rosolia, dell'herpes virus e del *Toxoplasma gondii* in donne in uno stadio avanzato di gravidanza. Nella fase terminale della gravidanza si è osservata una riduzione degli anticorpi linfocitotossici (Tongio e Mayer, 1977). Se questi cambiamenti siano dovuti ad una riduzione nella produzione anticorpale o, come sembrerebbe più probabile, ad un assorbimento degli anticorpi e ad un loro sequestro da parte del tessuto placentare, non è al momento ancora completamente chiarito.

### **Immuno-complessi nella gravidanza fisiologica**

Rimane ancora da stabilire se gli immunocomplessi svolgano un ruolo fisiologico nella gravidanza (D'Amelio et al., 1979). Mason et al. (1977) hanno trovato un'elevata attività inibitoria (titoli 1/32-1/156) in tutti i sieri di donne gravide usando tests di inibizione dell'agglutinazione: quest'attività è presente in frazioni con peso molecolare superiore a  $10^6$ , compatibile con immunocomplessi. È presente in ogni periodo gestazionale con una caduta a livelli pregravidici che si verifica tra le 3 e le 4 settimane prima del parto. È stato suggerito (Tamerius et al., 1975) che gli immunocomplessi possono comportarsi come fattori bloccanti durante la gravidanza. Tuttavia Knox et al (1978) usando il test più specifico di legame del C1q o il « Raji cell assay » non hanno dimostrato un significativo aumento nei livelli di immunocomplessi in 18 donne prossime al parto.

### **Immunità cellulare nella gravidanza normale**

Esistono numerose evidenze di una riduzione dell'immunità cellulo-mediata durante la gravidanza normale. Una modesta riduzione

della risposta alla tuberculina durante il terzo trimestre è stata osservata da Lichtenstein (1942), con un ritorno a valori normali dopo il parto. Questo dato è stato confermato da Smith et al. (1972) e da Finn et al. (1972). Allo stesso modo Freedolph et al. (1974) hanno osservato la perdita di reattività al PPD al termine della gravidanza. Una ridotta resistenza a numerosi virus, tra cui virus della poliomielite (Siegel, e Greenberg, 1955), influenza (Greenberg et al., 1958), rosolia (Thong et al., 1973), epatite (D'Cruz et al., 1968), Herpes virus (Nahmias et al., 1971) e il citomegalovirus (Numazayk et al., 1970; Medearis et al., 1970) è stata documentata.

Nonostante questa evidenza è difficile documentare una depressa funzione immunitaria in vitro. Il numero totale di linfociti circolanti non è significativamente alterato (Dodson et al., 1977; Strelkauskas et al., 1978). Numerosi studi hanno mostrato che il numero di T, B e « Null » (N) cells durante la gravidanza e il puerperio non sono differenti dai livelli pregravidici (Birkeland e Krisoffersen, 1977; Dodson et al., 1977; Birkeland et al., 1979). Tuttavia, un'inversione del normale rapporto B:T è stato osservato da Strelkauskas et al. (1975) che hanno mostrato che i B linfociti aumentano fino al 70 % e i T linfociti diminuiscono al 25 %, misurati con tecniche di rosettazione, e i cambiamenti più significativi si verificano intorno alla decima settimana di gestazione e ritornano ai rapporti normali intorno alla ventiduesima settimana. Più recentemente questi autori (Strelkauskas et al., 1978) usando il FACS (« fluorescence-activated cell sorter ») per determinare i markers di membrana con la fluorescenza per mezzo di anticorpi contro gli antigeni di membrana dei T e B linfociti e immunoglobuline di membrana, hanno confermato il rilievo dell'inversione di rapporto B:T, con una riduzione dei T linfociti a circa il 30 % e un aumento dei B linfociti a circa il 45-60 %. Questo aumento è stato osservato fin dalla prima settimana dopo l'impianto. Questi autori hanno suggerito che la riduzione dei T linfociti potrebbe essere dovuta ad una riduzione delle cellule « suppressor » che procede parallelamente all'aumento dell'HCG. Poiché il numero totale di linfociti non varia durante la gravidanza, un'inversione del rapporto T:B può significare una riduzione assoluta dei T linfociti e un corrispondente aumento dei B linfociti. Questi dati concordano con quelli di Bulmer e Hancock (1977) che hanno trovato che sia la percentuale sia il numero assoluto di cellule formanti rosette E (T linfociti) diminuisce durante la gravidanza con un concomitante aumento di cellule con IgG di membrana (B linfociti). L'inibizione

del legame tra i T linfociti e i globuli rossi di montone con una conseguente riduzione del numero delle rosette E è stato osservato da Rugarli et al. (1977). Questa inibizione del legame è stata trovata essere dipendente da un antigene HLA solubile di derivazione paterna che può essere rimosso attraverso un adeguato lavaggio dei linfociti. Sebbene questi dati possano spiegare una certa riduzione nel numero dei T linfociti misurati con tecniche di rosettazione, è difficile spiegare in questo modo la riduzione dei T linfociti osservata da Strelkauskas et al. (1978) con tecniche di fluorescenza.

### **Tests di funzionalità cellulare nella gravidanza normale (Tab. 2.3)**

I tests utilizzati per valutare lo stato funzionale dei linfociti durante la gravidanza hanno dato risultati contrastanti. La trasformazione blastica in seguito a stimolazione con PHA è risultata ridotta in donne gravide, soprattutto nel terzo trimestre (Lewis et al., 1966; Finn et al., 1972; Purtilo et al., 1972; Strelkauskas et al., 1978). Tuttavia numerosi studi non hanno trovato alcuna soppressione della stimolazione con PHA, sebbene una più alta incorporazione basale di precursori nucleici nei linfociti era presente specialmente nell'ultimo trimestre (Thiede et al., 1968; Watkins, 1972; Carr et al., 1973; Garewal et al., 1978). Allo stesso modo, Poskitt et al. (1977) hanno trovato che le risposte dei linfociti alla PHA o al PWM non era deficitaria nelle donne gravide e subito dopo il parto. Birkeland e Kristoffersen (1977) hanno trovato una significativa depressione della risposta al PPD durante la seconda metà della gravidanza. Si può concludere che i tests di trasformazione blastica, che rappresentano misure grossolane della risposta linfocitaria non specifica, hanno portato solo a risultati contrastanti per quanto riguarda la gravidanza normale.

Forse di maggior rilievo sono gli studi sull'immunità specifica cellulo-mediata. Le prime evidenze hanno mostrato che i tempi di sopravvivenza di un trapianto di cute sono aumentati in gravidanza (Andresen e Monroe, 1962), ma il rigetto di un secondo trapianto si verifica in un tempo normale (Gusdon, 1971). I tests in vitro utilizzabili per valutare l'interazione tra cellula e cellula hanno confermato la depressione dell'immunità cellulo-mediata specifica. La reazione linfocitaria mista (MLR) tra le combinazioni linfocitarie madre/padre o madre/feto risulta depressa se confrontata con soggetti senza

**Tab. 2.3** Risposta immunitaria nella gravidanza normale: risposta cellulare

Test	Valori normali	Gravidanza normale
N° totale di linfociti	1500-3000 $\times 10^3/l$	Invariato
T linfociti	70%	? Riduzione all'inizio della gravidanza; invariato al termine
B linfociti	25%	? Aumento all'inizio della gravidanza
Null cells	10%	? Invariato
Rapporto B: T	1 : 3	Possibile inversione del rapporto B: T all'inizio della gravidanza
Cellule « suppressor »		Possibile depressione all'inizio della gravidanza
Incorporazione basale di Timidina tritiata.		Aumentata
Risposta alla PHA		Non ridotta.
Risposta al PWM		Non ridotta
Risposta al PPD		Ridotta
MLR tra le combinazioni cellulari madre-padre o madre-feto		Ridotta, più marcatamente con l'aumento di parità
Fagocitosi e attività batterica		Marcatamente aumentati
<i>Test in vivo:</i>		
Reazione alla tubercolina		Ridotta
Resistenza ai virus		Diminuita
Rigetto dell'allotrapianto		Lieve riduzione della risposta per il primo trapianto; reazione normale al secondo.

rapporto parentale (Lewis et al., 1966; Ceppellini et al., 1971; Kasakura, 1971; Jenkins e Hancock, 1972). Questa depressione era più marcata con l'aumento della parità, probabilmente per la presenza di fattori specifici nel siero delle multipare che non è presente durante

la prima gravidanza (Jenkins e Hancock, 1972). Jones et al. (1977) hanno trovato che l'inibizione della reazione linfocitaria mista, usando una combinazione di linfociti marito/moglie si verifica nel 50 % dei casi in un gruppo di 42 gravidanze. Questa inibizione risulta più accentuata nei confronti delle cellule utilizzate per l'immunizzazione e meno evidente nei confronti di cellule non correlate. Questi autori concludono che gli anticorpi diretti nei confronti di determinanti HLA inibiscono la reazione linfocitaria nella fase di stimolazione.

La capacità dei linfociti materni di reagire con antigeni fetali è di importanza notevole. I linfociti del cordone (T linfociti) sono in grado di inibire la mitosi e la produzione di immunoglobuline da parte di linfociti materni (Oldstone et al., 1977). Queste cellule « suppressor » hanno recettori per le immunoglobuline (Olding e Oldstone, 1974; 1976). La reazione linfocitaria mista (MLR) bidirezionale materno/fetale (in cui entrambe le cellule sono in grado di agire) è inibita (Finn et al., 1977). Tuttavia questi autori hanno trovato che se si rende non reattiva una delle due popolazioni linfocitarie (MLR unidirezionale), questa inibizione non è più presente, indicando che la vitalità di entrambe le popolazioni è necessaria perché lo stato di non reattività perduri. Sembrerebbe che, in generale, i linfociti materni siano specificamente non reattivi nei confronti di linfociti fetali; questo potrebbe essere dovuto al rivestimento da parte di fattori umorali di antigeni presenti sui linfociti « stimulator » del cordone. Alternativamente i linfociti fetali possiedono un inibitore (umorale o tipo cellula « suppressor ») in grado di inibire la normale reazione linfocitaria materna. I recenti dati di Granberg et al. (1979) che una ridotta reattività dei linfociti della madre contro i linfociti dei propri figli persiste per numerosi anni sembra indicare un meccanismo alternativo, probabilmente cioè un difetto intrinseco basato sulla identità di un aplotipo tra la madre e il bambino.

Un significativo aumento nella capacità fagocitaria e battericida dei neutrofili durante la gravidanza, associato con un aumento della attività della mieloperossidasi, è stata documentata da Mitchelle et al. (1970), ma non è stata confermata da Bjorksten et al. (1978).

### **Inibitori della funzione linfocitaria durante la gravidanza**

Numerosi fattori che deprimono la funzione linfocitaria sono stati rilevati nel plasma delle donne gravide (Kasakura, 1971; Jenkins

e Hancock, 1972; Walker et al., 1972; Stimson e Blackstock, 1976). I primi studi hanno mostrato che il plasma di donne al termine della gravidanza è in grado di sopprimere la risposta blastica alla PHA così come la reazione MLR (Ceppellini et al., 1971; Purtilo et al., 1972; Gatti et al., 1973). Più recentemente Bjune et al. (1978) hanno trovato che il plasma di donne al momento del parto era in grado di sopprimere significativamente la risposta dei propri linfociti alla PHA.

L'analisi dei fattori sierici responsabili della soppressione della reazione linfocitaria mista usando tecniche di frazionamento con dietilaminoetil-cellulosa (DEAE) ha mostrato che essi si trovano nella frazione IgG (Buckley et al., 1972; Gatti et al., 1973; Pence et al., 1975). Questo anticorpo è presente nel sangue materno e ricopre le cellule in grado di stimolare la risposta linfocitaria diminuendone la loro capacità di indurre la reazione linfocitaria mista (Leventhal et al., 1970). Allo stesso modo, Rocklin et al. (1976) hanno mostrato che un « fattore bloccante » presente durante la gravidanza può inibire la migrazione di macrofagi. Anche questo fattore è stato dimostrato essere un'immunoglobulina; l'attività anticorpale è rimovibile tramite l'assorbimento con i linfociti paterni ma non con un pool di linfociti non paterni. È interessante notare che questo fattore è assente nelle donne con aborti ripetuti e può quindi avere un certo ruolo per il mantenimento dello stato gravidico. L'inibizione della formazione di rosette (T linfociti) è inoltre ottenibile con fattori presenti nel sangue materno (Rugarli et al., 1977). Questo fattore è stato dimostrato essere correlato al complesso HLA paterno.

Si può concludere che numerosi tipi di inibitori sono presenti durante la gravidanza; antigeni paterni così come anticorpi contro antigeni paterni possono essere coinvolti in un numero di meccanismi inibitori. Sebbene la modalità d'azione di tali inibitori non sia chiara è probabile che il rivestimento di siti antigenici delle cellule « stimulator » potrebbe essere uno dei meccanismi responsabili della ridotta reattività delle cellule materne.

## CONCLUSIONI

È difficile da quanto precedentemente detto non concludere che la gravidanza rappresenta, da un punto di vista immunologico, uno stato di radicale cambiamento determinato da un lato dalla immis-

sione di antigeni fetoplacentari e dall'altro lato dalla risposta dell'ospite che consiste in una serie di meccanismi fisiologici che si associano con la gravidanza normale. Questi comprendono modificazioni di parametri umorali e cellulari del sangue e più specificamente modificazioni quantitative e funzionali del complesso sistema immunitario della donna gravida. L'effetto complessivo di questi cambiamenti è proteggere la donna gravida dall'invasione del tessuto trofoblastico che rappresenta un fenomeno potenzialmente letale (come si verifica nella patologia del trofoblasto) e allo stesso modo di proteggere il feto dal rigetto. Questo si realizza attraverso la modulazione della risposta immunitaria della madre attraverso un complesso di fattori che comprendono ormoni immunosoppressivi, fattori bloccanti, immunocomplessi così come modificazioni non specifiche che si verificano durante la gravidanza. Che questo meccanismo di difesa non si realizzi sempre con successo è confermato da un numero di complicazioni che si possono verificare durante la gravidanza, come saranno descritte nei capitoli 4 e 5.

## RISPOSTA IMMUNITARIA NEL FETO E NEL NEONATO

### INTRODUZIONE

Il normale sviluppo di un feto antigenicamente estraneo in un ospite immunocompetente rappresenta da un punto di vista immunologico un fenomeno di difficile comprensione. L'espressione antigenica su cellule fetali si verifica molto precocemente nello sviluppo embrionale ed è seguito dalla graduale maturazione della risposta immunitaria del feto stesso. Nonostante questa considerazione poche sono le evidenze nella gravidanza normale di interazioni materno fetale che determinino effetti non desiderati sia nella madre che nel feto. Questo rappresenta un esempio di simbiosi con un ovvio significato da un punto di vista evolutivo.

Una dettagliata presentazione dei dati sperimentali che riguardano lo sviluppo del sistema immunitario è reperibile in numerose pubblicazioni (Sterzl e Silverstein, 1967; Stiehm e Fulginiti, 1973; Scott e Jones, 1976). In questo capitolo sarà presentato a grandi linee lo sviluppo del sistema immunitario del feto, indicando quelle condizioni associate con uno sviluppo patologico della risposta immunitaria. La risposta immunitaria della madre o del feto nei confronti sia di una stimolazione autologa che nei confronti di agenti estranei, come ad esempio le infezioni, sarà discussa in maggior dettaglio.

### SVILUPPO DEL SISTEMA IMMUNITARIO NEL FETO

Quanto segue rappresenta una breve rassegna dello sviluppo del sistema immunitario umorale e cellulare nel feto (Tab. 3.1.). Infor-

**Tab. 3.1** Sviluppo del sistema immunitario nel feto

Età gestazionale	
4 settimane	Prime isole ematiche a livello del sacco vitellino
5,5 settimane	Rilevabile sintesi del complemento
7 settimane	Comparsa dei linfociti nel sangue periferico, circa 1000/mm <sup>3</sup>
7- 9 settimane	Linfociti nel timo
11 settimane	Sviluppo dei recettori dei T linfociti (rosette E) nel timo, maturazione dei B linfociti nel fegato e milza, con IgG, A, M e D di membrana. Rilevabili livelli sierici di IgM.
12 settimane	Dimostrabile riconoscimento di antigeni
13 settimane	Presente la reazione del « trapianto verso l'ospite » (GVH)
14 settimane	Risposta alla PHA dei T linfociti
17 settimane	Rilevabili livelli sierici di IgM
20 settimane	Sistema linfoide secondario presente
20-25 settimane	Linfociti nel sangue in n° di 10.000/mm <sup>3</sup>
22 settimane	Livelli di complemento rilevabili nel siero
30 settimane	Livelli di IgA rilevabili nel siero

mazioni più dettagliate sono ottenibili in alcune recenti pubblicazioni (per esempio Hayward, 1977; Miller, 1978).

Entro la quarta settimana di gestazione le prime isole di ematopoiesi sono osservabili a livello del sacco vitellino e tra la settima e la nona settimana i primi linfociti morfologicamente evidenziabili appaiono a livello del timo (Hess, 1968). È stato dimostrato che questi linfociti presentano entro l'undicesima settimana markers di membrana che permettono di identificarli come T linfociti (E rosette) (Stites et al., 1972), che sono in grado di rispondere alla PHA in quattordicesima settimana (Kay et al., 1970). Evidenze sullo sviluppo di B linfociti con immunoglobuline di membrana IgG, IgA, IgM e IgD possono essere rilevate a livello del fegato e della milza intorno alla undicesima settimana e mezza (Lawton et al., 1973; Hayward e Ezer, 1974). Questo costituisce il complesso linfoide primario e rappresenta una potenziale capacità del feto di reagire ad antigeni

estranei (Fig. 3.1). Tuttavia il sistema linfoide secondario matura più tardi e la maturazione dei linfonodi può essere osservabile soltanto a partire dalla ventesima settimana di gestazione, con lo sviluppo dei centri germinali che si verifica normalmente solo dopo la nascita ad eccezione dei casi associati con infezioni congenite.

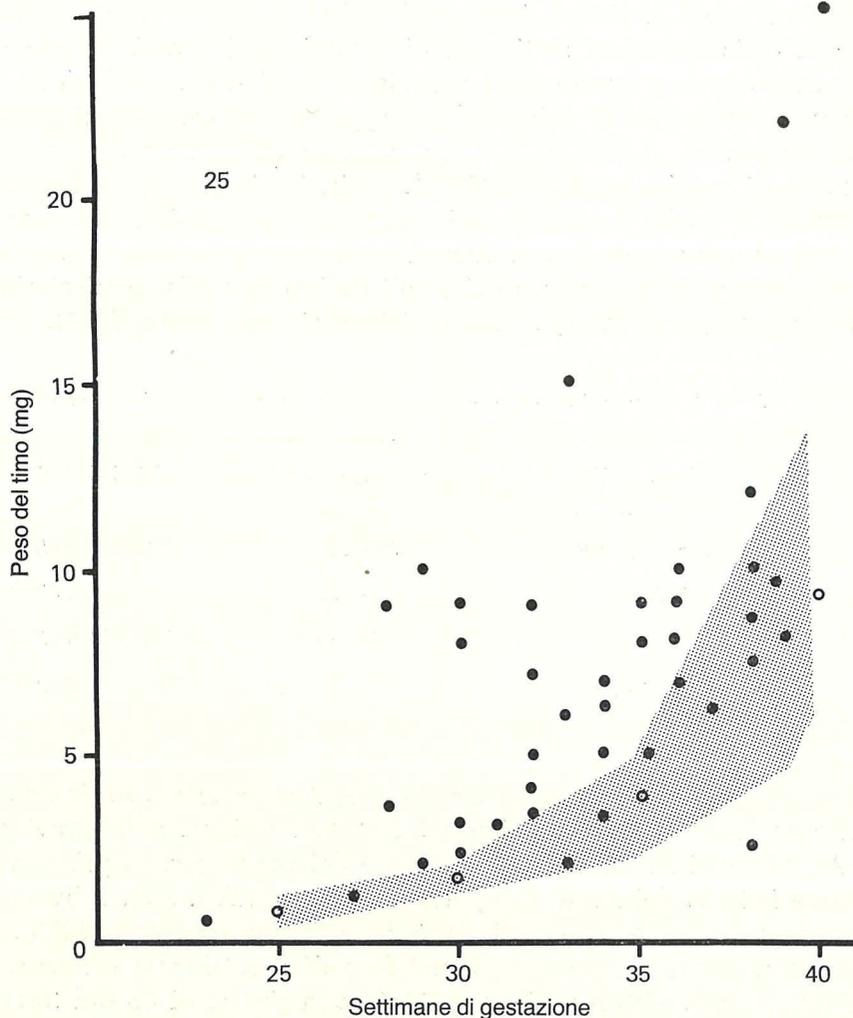


Fig. 3.1. - Peso del timo in feti normali (area più scura) e in feti anencefalici (●). La ridotta produzione di steroidi determina in questi feti una notevole ipertrofia degli organi linfoidi.

Nel sangue periferico i linfociti sono osservabili entro la settima settimana di gestazione; entro la dodicesima settimana sono presenti circa 1.000 linfociti/mm<sup>3</sup> e un picco di 10.000/mm<sup>3</sup> si verifica tra la ventesima e la venticinquesima settimana, quando i linfociti rappresentano il 50 % dei leucociti (Solomon, 1971).

La capacità di sintetizzare immunoglobuline può essere dimostrata entro la nona settimana di gestazione (Gitlin e Biasucci, 1969). Tuttavia i livelli sierici di immunoglobuline possono essere rilevati dopo la diciassettesima settimana di gestazione. I livelli di IgM ed IgA rappresentano i parametri più significativi della produzione di immunoglobuline fetali poiché il passaggio transplacentare di queste immunoglobuline è minimo. D'altro canto le IgG sono quasi esclusivamente di origine materna. Tra la quindicesima e la sedicesima settimana i livelli fetali di IgG raggiungono il 5-8 % dei livelli materni ed aumentano fino a circa il 10 % a 22 settimane. Si verifica quindi un rapido incremento nei livelli di IgG fino alla ventiseiesima settimana di gestazione (per una revisione si veda Gitlin, 1971).

**Tab. 3.2** Livelli di immunoglobuline e complemento nel sangue del cordone (mg/100 ml)

	Media $\pm$ DS	Range (mg/100 ml)	Valori dell'adulto
IgG	1161 $\pm$ 594	700-1500	750-1800 mg/100 ml
IgM	10.8 $\pm$ 5.8	0- 22	45- 150 mg/100 ml
IgA	2 $\pm$ 1	0- 15	100- 400 mg/100 ml
IgE	40 mg/ml		200- 300 mg/ml

Questo indica un uptake passivo di IgG nelle prime settimane di gestazione con un uptake attivo nella parte terminale della gravidanza. Al termine i livelli di IgG nel sangue del cordone sono più elevati di circa il 10 % dei livelli del plasma materno (Tab. 3.2). I livelli di IgA possono essere misurati in 30<sup>a</sup> settimana (Stiehm, 1975). Il complemento può essere dosato nel feto di 5 settimane e mezza di età gestazionale (Gitlin e Biasucci, 1969) e la sintesi di C3 dal tessuto fetale è stata dimostrata intorno alla quinta settimana e mezza (Gitlin e Biasucci, 1969). Il passaggio passivo di complemento attraverso la placenta non si verifica (Spitzer, 1977).

## STATO IMMUNITARIO DEL NEONATO

Il sistema immunitario del neonato normale è sufficientemente ben sviluppato da rispondere alla quotidiana esposizione a batteri, virus, etc. Si possono riassumere come segue i più importanti parametri immunologici del neonato.

### Risposta umorale (Fig. 3.2)

#### Livelli di IgG

I livelli di IgG nel neonato alla nascita (700-1.500 mg/ml) sono gli stessi o lievemente più alti di quelli materni. Sono state definite

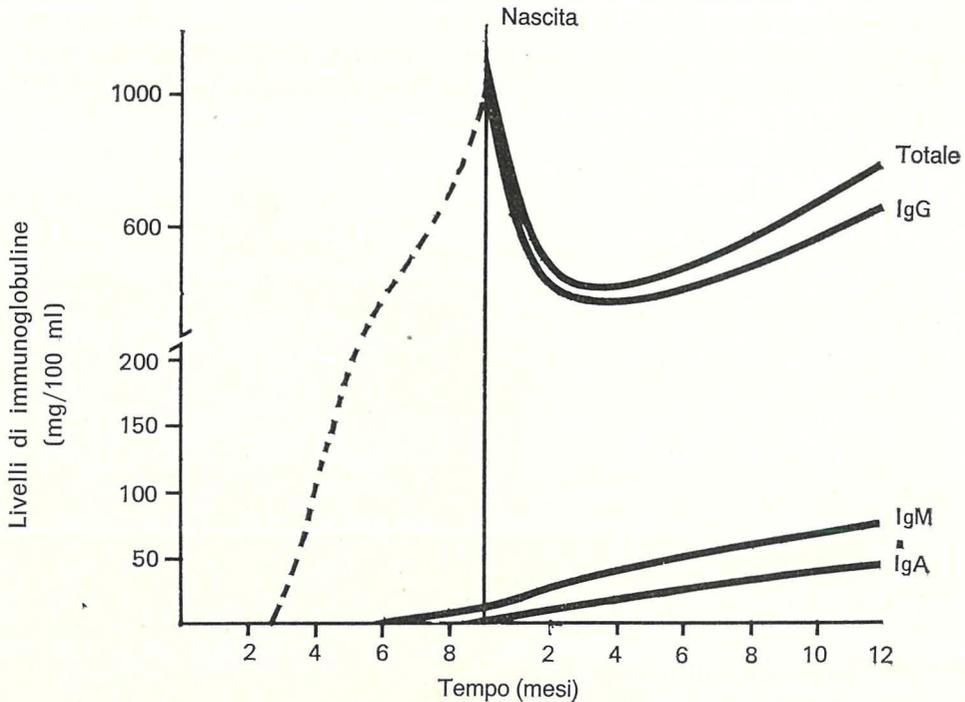


Fig. 3.2. - Livelli di immunoglobuline nel feto e nel neonato. Alla nascita la maggior parte delle immunoglobuline sono IgG e di origine materna. Le IgA e IgM presenti sono di origine fetale. La caduta delle Ig totali che si verifica nei primi mesi di vita rappresenta la scomparsa delle IgG di origine materna dalla circolazione fetale. (Da Stiehm, E.R. (1973). In *Immunologic Disorders in Infants and Children*, p. 61. Curata da E.R. Stiehm and V.A. Fulginiti. W.B. Saunders, Philadelphia).

quattro sottoclassi di IgG (cioè IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> e IgG<sub>4</sub>). Queste immunoglobuline conferiscono la protezione passiva al feto nei primi mesi. Dopo la nascita i livelli di IgG diminuiscono con un'emivita di circa sette settimane, e le IgG di origine materna scompaiono nella circolazione del lattante intorno al quinto mese. I livelli più bassi si verificano intorno al terzo mese di vita e successivamente la quota di IgG che è prodotta dal lattante aumenta in modo costante per raggiungere i valori dell'adulto intorno ai sette anni di vita.

#### *Livelli di IgM*

Alla nascita i livelli sierici di IgM (0-22 mg/100 ml) costituiscono circa il 20 % dei valori dell'adulto. Poiché le IgM non passano la barriera placentare, tutte le IgM che si trovano nel neonato sono prodotte dal feto. Un aumento nei livelli di IgM è di un certo valore nella diagnosi di infezione intrauterina (Stiehm et al, 1966). Nel lattante normale, i valori di IgM dell'adulto sono raggiunti entro i due anni.

#### *Livelli di IgA*

I livelli sierici di IgA sono molto bassi nel neonato normale (circa 1-3 mg/100 ml) e come per le IgM sono completamente di origine fetale, poiché le IgA non passano la barriera placentare. La produzione di IgA è più bassa di quella di ogni altra immunoglobulina e i valori dell'adulto sono raggiunti soltanto entro il decimo anno (Stiehm e Fulginiti, 1973). Tuttavia le IgA secretorie nella saliva raggiungono i valori dell'adulto molto prima, entro sei-otto settimane dalla nascita.

#### *Livelli di IgD*

Le IgD non sono normalmente presenti nel sangue del cordone (Evans et al, 1971).

#### *Livelli di IgE*

I valori medi di IgE rilevabili nel cordone sono circa 40 ng/ml misurate con tecniche sensibili di radio-immunoassay (Johansson, 1968; Stevenson et al., 1971). Questi valori confrontati con quelli materni, che sono di circa 200 ng/ml, sottolineano il fatto che

soltanto una minima quota di IgE attraversano la placenta (Connel et al., 1967; Klapper e Mendenhall, 1971; Stevenson et al., 1971). L'associazione di elevati livelli di IgE con l'insorgenza di malattie atopiche nel primo anno di vita è stata recentemente dimostrata (Orgel et al., 1975).

### *Livelli di complemento*

I livelli plasmatici dei diversi fattori del complemento alla nascita, compreso C1q C3, C4 e C5 nel neonato sono circa il 60-90 % di quelli dell'adulto (Propp e Alper, 1968; Fireman et al., 1969; Sanyer et al., 1971; Johnston et al., 1979). Si osserva una riduzione della capacità opsonizzante nei confronti di alcuni microorganismi, ad esempio Stafilococco e *Pseudomonas aeruginosa* (McCracken e Eichenwald, 1971); tuttavia la fagocitosi di particelle di lievito sembra essere completamente matura alla nascita. È probabile che l'attività opsonizzante dipenda dai livelli di IgG ed IgM così come dai livelli normali di fattori del complemento, e una riduzione nei livelli del complemento può essere responsabile di un'aumentata suscettibilità a infezioni da gram + e gram - (Miller, 1971).

### **Immunità cellulare nel neonato**

Alla nascita è presente una notevole linfocitosi a confronto con l'adulto, essendo il numero dei linfociti  $3.000-5.000/\text{mm}^3$  e raggiungendo il numero di  $6.000/\text{mm}^3$  entro il decimo giorno (Xanthou, 1970). Il rapporto tra T e B linfociti non è significativamente diverso da quello dell'adulto come misurabile con immunofluorescenza, sebbene possa riscontrarsi una riduzione del numero di cellule formanti rosette (Diaz-Jouanen et al., 1975). Il numero totale di « null cells » è più grande di quello dell'adulto. Allo stesso modo il numero di cellule con IgD di membrana è aumentato (Kannourakis e Cauchi, osservazioni non pubblicate).

### *Funzione dei linfociti nel neonato (Tab. 3.3.)*

I linfociti del cordone presentano livelli basali di incorporazione della timidina triziata superiori, indicando un aumentato metabolismo del DNA. La risposta al PWM dei linfociti del feto, del neonato e del lattante fino ai due mesi è ridotta in confronto a quella

**Tab. 3.3** Risposta immunitaria cellulare alla nascita

Test	Valori alla nascita (a confronto con i valori dell'adulto)
N° totale di linfociti	1000-5000/cm <sup>3</sup>
Rapporto T: B	3: 1
Null cells	Aumentate
Cellule con IgD	Aumentate
Incorporazione basale di timidina	Aumentata
Risposta alla PHA	Normale
Risposta al PWM	Ridotta
Capacità citossica	Normale
Risposta specifica ad antigeni	Normale
Produzione di interferone	Normale
Reazioni cutanee di ipersensibilità ritardata	Ridotte
Rigetto di trapianti	Ritardato
Reazione del « trapianto verso l'ospite » (GVH)	Normale
Neutrofili	20.000/cm <sup>3</sup>
Motilità e risposta chemiotattica	Ridotta
Funzione fagocitaria	Normale
Attività battericida	Normale

dell'adulto. Tuttavia molti studi hanno mostrato che non c'è una riduzione nella capacità dei linfociti del neonato di rispondere alla stimolazione con PHA (Alford et al., 1976). Allo stesso modo la capacità di lisare una cellula bersaglio è ben sviluppata (Carr et al., 1970). Risposte specifiche ad esempio ad antigeni di Salmonella in seguito ad immunizzazione sono comparabili a quella dell'adulto (Leiken et al., 1968). Non sono state rilevate differenze nella capacità dei linfociti del cordone di produrre interferone a confronto con quelli dell'adulto (Ray, 1970). La risposta dei linfociti del cordone ad antigeni materni sembra essere normale. Le risposte cutanee di

ipersensibilità ritardata sono di minor valore nel bambino rispetto all'adulto; la risposta è ridotta in confronto all'adulto e l'essudato è costituito prevalentemente da eosinofili piuttosto che da neutrofili. Si osserva inoltre una ridotta risposta nelle reazioni cutanee di ipersensibilità ritardata al dinitroclorobenzene (Uhr et al., 1960), a cellule T trasferite passivamente (Warwick et al., 1960), al transfer factor, all'iniziazione intradermica di PHA (Bonforte et al., 1972) e al rigetto di trapianti di cute (Fowler et al., 1960).

### *Capacità di rigetto di cellule immunocompetenti*

Quando i linfociti (T linfociti) sono trasferiti in un soggetto immunodepresso può insorgere una severa reazione del trapianto verso l'ospite (GVH « graft-versus-host ») che può condurre in alcuni casi alla morte. Tuttavia quest'evenienza è estremamente rara se si considera la frequenza di trasfusioni neonatali con sangue fresco. Un caso di reazione GVH in seguito a trasfusione intrauterina è stato descritto da Naiman et al. (1966). Inoltre in un recente follow-up relativo a 57 bambini che avevano ricevuto una trasfusione intrauterina, Hardyment et al (1979) non hanno trovato significative alterazioni dello stato immunologico ed alcuna evidenza di reazioni di GVH. L'immunità cellulo-mediata è nel feto sufficientemente matura per rigettare cellule immunocompetenti. Questo può spiegare l'incapacità di trasferire la reattività cutanea (indotta nei confronti di diversi antigeni) con il trasferimento passivo di linfociti da un donatore con reazioni cutanee positive (Fowler et al., 1960; Warwick et al., 1960).

### *Funzione dei neutrofili e dei macrofagi*

Il numero dei neutrofili aumenta alla nascita. Il numero totale dei leucociti è compreso tra 10.000-25.000/mm<sup>3</sup> con una prevalenza dei neutrofili nella formula leucocitaria. I neutrofili aumentano immediatamente dopo la nascita, raggiungendo un picco intorno alle 12 ore e successivamente diminuiscono entro 4-5 giorni a 1.400-6.900/mm. La linfocitosi relativa non si verifica fino alla terza quarta settimana dopo la nascita e persiste fino ai quattro anni di età. La motilità e la risposta chemiotattica dei neutrofili è lievemente ridotta nel neonato (Miller, 1971), probabilmente per differenze di struttura di membrana e dei microtubuli dei neutrofili del neonato

in confronto a quelli dell'adulto. Comparabile a quella dell'adulto è la capacità dei neutrofili del neonato di riconoscere e fagocitare sia particelle ricoperte in modo non specifico, ad es. lattice, che particelle ricoperte da immunoglobuline (Coen et al., 1969). Inoltre i neutrofili del sangue del cordone hanno la stessa percentuale di recettori Fc e per il complemento di quelli dell'adulto.

La distruzione intracellulare dei microorganismi fagocitati dipende da numerosi fattori, che comprendono la fagocitosi, il consumo di ossigeno, la formazione di superossidi di  $H_2O_2$ , il metabolismo glucidico attraverso lo shunt degli esosomonofosfati (Stossel, 1974). I leucociti neonatali hanno probabilmente la stessa attività battericida nei confronti sia dei Gram + che dei Gram— (Forman e Stiehm, 1969; Park et al., 1970; McCracken e Eichenwald, 1971), sebbene altri autori abbiano dimostrato una ridotta capacità. È possibile che nel corso di gravi infezioni sia osservabile una riduzione dell'attività battericida (Wright et al, 1975).

In conclusione, considerando il complesso di risposte immunitarie presenti nel neonato, sorprende notare come il neonato manifesti una notevole suscettibilità alle infezioni da batteri, virus, e protozoi (Dosset, 1972; Gotoff, 1974; Miller, 1978). In parte questo può essere probabilmente legato alla ridotta funzione del C1 e dei leucociti e probabilmente in modo più determinante all'assenza nel neonato di immunoglobuline specifiche e di cellule della memoria, che è conseguenza dello stato di relativa protezione del feto nell'utero; l'aumentata suscettibilità alle infezioni non è dovuta cioè primariamente ad un difetto di base dall'apparato immunologico, sebbene alcuni difetti siano dimostrabili, ma piuttosto all'assenza di risposte immunitarie specifiche, che si acquisiscono soltanto in seguito al contatto con diversi batteri. Questo è particolarmente importante per quelle infezioni i cui agenti penetrano attraverso le mucose bronchiali, gastrointestinali, dove la difesa più importante sembra essere la risposta IgA, che è completamente dipendente dal feto e non dalla madre e che richiede tempo per il raggiungimento del suo completo sviluppo e della sua specificità.

## **IL NEONATO PICCOLO PER L'ETÀ GESTAZIONALE (SGA)**

Il neonato piccolo per l'età gestazionale può essere definito quello il cui peso alla nascita è inferiore al 10 percentile. Sebbene in molti

casi la causa di un ridotto peso alla nascita non possa essere accertata, è probabile che la malnutrizione proteica dovuta probabilmente ad un deficit dell'apporto ematico a livello dell'unità fetoplacentare possa spiegare il ridotto peso del feto e della placenta. In considerazione del fatto che la malnutrizione è come ben noto associata ad una depressione del sistema immunitario non sorprende che il neonato piccolo per l'età gestazionale manifesti alcune anomalie sia nella risposta umorale che in quella cellulare. Le modificazioni più importanti sono riassunte nella tabella 3.4. Come appare i livelli di IgG nel sangue del cordone di bambini piccoli per l'età gestazionale tende ad essere più basso dei valori normali, mentre i livelli di IgM sembrano essere aumentati in circa la metà di questi

**Tab. 3.4** Risposta immunitaria nel neonato piccolo per l'età gestazionale

Test	Risultati	Referenze
IgG	Diminuite Diminuite Normali Diminuite	Yeung e Hobbs (1968) Papadatos et al. (1970) Addy (1970) Jones (1972)
IgM	Aumentate Aumentate	Yeung e Hobbs (1968) Jones (1972)
Complemento	Diminuito	Chandra (1974); Chandra (1975); Chandra et al. (1977)
T linfociti	Diminuiti Diminuiti	Ferguson et al. (1974); Ferguson (1978) Chandra (1974); Chandra (1975); Chandra et al. (1977)
Risposta alla PHA	Normale Diminuita	Ferguson et al. (1974); Ferguson (1978) Chandra (1974); Chandra (1975); Chandra et al. (1977)
Fagocitosi	Normale	Forman e Stiehm (1969)
Attività opsonizzante	Diminuita Difettiva nei 5 anni dopo la nascita	Forman e Stiehm (1969) Chandra (1974); Chandra (1975); Chandra et al. (1977)
Sensibilizzazione cutanea al DNCB	Ridotta risposta	Chandra (1974); Chandra (1975); Chandra et al. (1977)
Organi linfoidi	Dimensioni ridotte del timo e della milza	Naeye et al. (1971)

neonati. Il numero dei T linfociti sembra essere allo stesso modo lievemente ridotto, mentre la trasformazione blastica indotta da PHA è stata riportata normale o diminuita in differenti studi. La generale riduzione nel peso degli organi dei neonati piccoli per l'età gestazionale si riflette anche nel peso del timo e della milza che sono normalmente più piccoli. Tests in vivo implicanti la sensibilizzazione cutanea al dinitroclorobenzene (DNCB) mostrano una ridotta risposta in alcuni di questi neonati. L'attività battericida dei polimorfonucleati è risultata notevolmente diminuita, sebbene la fagocitosi sia normale. Questa alterazione può perdurare per un periodo notevole dopo la nascita, sebbene studi esaurienti in questo campo non siano disponibili.

### **MALATTIE CONGENITE ASSOCIATE CON UN DIFETTO GENETICO DELLA IMMUNITÀ CELLULARE ED UMORALE**

I difetti ereditari del sistema immunitario a carico sia della componente cellulare che umorale della risposta immunitaria non sono comuni. Per esempio il deficit isolato di IgA ha un'incidenza di circa 1/1.000 (Bachmann, 1965; Hobbs, 1978, Hobbs, 1975). Tuttavia è importante diagnosticare queste situazioni nel tentativo di effettuare una diagnosi significativa, particolarmente in vista della sempre maggiore possibilità di intervento terapeutico. Esaurienti revisioni di queste patologie sono disponibili in numerose recenti monografie (Fudenberg et al., 1976; Hayward, 1977; Hosikng et al., 1978). Seguirà soltanto una brevissima esposizione (Tab. 3.5).

#### **Deficit dei B linfociti**

##### *Ipogammaglobulinemia transitoria*

Un periodo di ipogammaglobulinemia relativa è normale nei lattanti di età compresa tra i 5-6 mesi. Tuttavia in alcuni lattanti si osserva un ritardo nella maturazione della produzione anticorpale. Questo determina un'aumentata tendenza all'insorgenza di infezioni respiratorie ed altre. Il trattamento con gammaglobulina può essere necessario nel primo e secondo anno di vita.

**Tab. 3.5** Difetti congeniti che interessano il sistema immunitario nel neonato

Forma morbosa	Manifestazioni cliniche
<i>Cellule che producono anticorpi</i>	
Ipogammaglobulinemia transitoria	Tendenza ad infezioni respiratorie;
Ipogammaglobulinemia legata al cromosoma X	Maschi; infezioni piogeniche ricorrenti nei primi 5-6 mesi
Immunoinefficienza comune variabile	Tendenza ad infezioni fino circa ai 15 anni
Deficit selettivo di IgA	Può essere asintomatico; infezioni vie respiratorie; malattie allergiche
<i>Deficit immunologici dei T linfociti</i>	
Aplasia timica congenita (sindrome di Di George)	Linfopenia, tendenza alle infezioni causate da virus, batteri, etc.
Candidiasi mucocutanea cronica	Infezioni croniche muco-cutanee, ipoparatiroidismo
<i>Deficit immuologici combinati (T e B)</i>	
Immunodeficienza combinata grave (SCID)	Linfocitopenia, tendenza alle infezioni nei primi 6 mesi
Immunodeficit cellulari con alterata sintesi delle immunoglobuline (sindrome di Nezelof)	
Immunodeficit con atassia telengectasia.	Infezioni ricorrenti delle vie respiratorie, atassia telengectasia
Immunodeficit con trombocitopenia ed eczema (sindrome Wiscott-Aldrich)	Eczema, trombocitopenia, in un bambino di sesso maschile
<i>Deficit che interessano il sistema dei fagociti</i>	
Malattia granulomatosa cronica	Legata al sesso; suscettibilità a infezioni batteriche e fungine, marcata epatosplenomegalia e linfadenopatia
Deficit della G6PD	
Deficit della mieloperoxidasi	
Altre forme	
<i>Deficit del complemento</i>	
Sono stati descritti deficit del C1, C2, C3, C4 così come degli altri fattori del complemento.	

*Ipogammaglobulinemia legata al sesso*

Si tratta di una malattia che colpisce i soggetti di sesso maschile caratterizzata da una marcata riduzione nei livelli di immunoglobuline, dall'assenza di B linfociti nel sangue periferico con conseguenti infezioni ricorrenti sostenute da piogeni, che di solito esordisce tra il 5-6 mese di vita. Ha un'incidenza di 1/100.000. La diagnosi da un punto di vista immunologico è legata al rilievo di livelli di IgG circolanti inferiori a 250 mg/100 ml e dalla significativa riduzione o assenza di IgM, IgA, IgG e IgE. I B linfociti sono assenti nel sangue periferico e non sono rilevabili plasmacellule a livello linfonodale e di altri tessuti. Il sistema T è normale, La terapia consiste nella somministrazione di gammaglobuline, di solito 0,2 ml/kg con un aumento fino a 2-3 ml per somministrazione.

*Ipogammaglobulinemia acquisita*

Si tratta della forma più comune di ipogammaglobulinemia, che colpisce entrambi i sessi, solitamente non sintomatica prima dei 15-35 anni, quando si manifesta con un'elevata suscettibilità alle infezioni. Si osserva una riduzione nei livelli totali di immunoglobuline al di sotto di valori di 300 mg/100 ml, con IgG inferiori a 250 mg/100 ml. Il numero dei B linfociti nel sangue periferico è di solito normale, ma può essere ridotto. Si può osservare una depressione dell'immunità cellulo-mediata, per esempio una ridotta risposta alla PHA o una depressione della reazione linfocitaria mista.

*Deficit selettivo di IgA*

Si tratta della più comune immunodeficienza (con un'incidenza di 1/500-1/1.000), associata con livelli di IgA al di sotto di 5 mg/100 ml e livelli plasmatici delle altre immunoglobuline normali e immunità cellulo-mediata nella norma.

Numerosi pazienti con deficit selettivo di IgA risultano perfettamente sani. Tuttavia frequentemente si riscontrano infezioni ricorrenti delle prime vie respiratorie, un'aumentata incidenza di reazioni allergiche, malattia celiaca e altri sindromi di malassorbimento, aumentata incidenza di malattie autoimmuni (ad esempio lupus eritematoso sistemico (SLE), artrite reumatoide, anemia perniziosa), e tumori (ad esempio sarcomi, carcinomi squamocellulari). Il deficit selettivo

vo di altre immunoglobuline, ad esempio IgM ed IgG, è stato riportato ma più raramente. Un'altra rara immunodeficienza (immunodeficit legato al cromosoma X con iper IgM) è caratterizzata da un deficit delle IgG ed IgA con livelli plasmatici di IgM elevati (150-1.000 mg/100 ml).

### **Deficit dei T linfociti**

I deficit isolati di T linfociti sono rari ma rappresentano una area di particolare interesse come « esperimenti della natura ».

1) *Aplasia timica congenita* (sindrome di Di George, immunodeficienza con ipoparatiroidismo). Le caratteristiche più importanti da un punto di vista immunologico comprendono ipoplasia o aplasia congenita del timo, linfocitopenia con un ridotto numero di T linfociti, assenza delle funzioni dei T linfociti e alterazioni variabili a carico della risposta umorale. Si osserva un'aumentata suscettibilità ad agenti infettivi, tra cui virus, batteri, funghi e protozoi. La forma tipica della sindrome di Di George si presenta con una facies caratteristica, con basso impianto delle orecchie, bocca a forma di pesce, ipertelorismo, micrognazia e rime palpebrali antimongoliche, ipoparatiroidismo e malattie congenite del cuore. È stato riportato che il trapianto del timo fetale può essere in grado di correggere il difetto immunologico. In considerazione dell'aumentata incidenza di reazioni di GVH in queste condizioni deve essere evitata la trasfusione di sangue fresco contenente linfociti.

2) *Candidiasi mucocutanea cronica*. È un'altra malattia associata con un deficit della funzione dei T linfociti. Di solito si presenta con infezioni croniche a carico delle mucose, della pelle e delle unghie. Si associa di solito ad ipoparatiroidismo, ipocalcemia e tetania e meno comunemente con la malattia di Addison ed altre endocrinopatie, ad esempio ipotiroidismo, diabete ed anemia perniciosa. Si osserva di solito un numero di linfociti normali, con una variabile riduzione del numero dei T linfociti e risposte funzionali variabili.

## Deficit globali della risposta umorale e della risposta cellulo-mediata

Questo gruppo di malattie e si associa con una depressione variabile della funzione sia dei B che dei T linfociti, con una conseguente aumentata suscettibilità ad un ampio spettro di agenti microbici e con un'insorgenza dei sintomi precocemente dall'infanzia. Sono state descritte numerose sindromi.

1) *Immunodeficienza combinata grave o SCID*. È caratterizzata da un'assenza totale dell'immunità sia B che T, linfocitopenia, assenza dell'ombra timica, ridotto numero dei T e B linfociti, così come ridotta risposta alla PHA e ad altri mitogeni. La comparsa dei sintomi (infezioni virali, batteriche, fungine e da protozoi) si osserva di solito entro i sei mesi di vita.

2) *Deficit dell'immunità cellulare con alterata sintesi di immunoglobuline (Sindrome di Nezelof)*. Si osserva una riduzione variabile nel numero dei linfociti e soprattutto dei T linfociti, ridotta o assente immunità T cellulo-mediata con gradi variabili di deficit della produzione anticorpale. Il numero dei B linfociti circolanti è di solito normale. Si possono osservare livelli elevati, normali o più bassi di immunoglobuline.

3) *Immunodeficit con atassia-telangectasia*. È caratterizzata da infezioni ricorrenti a carico dell'apparato respiratorio associate ad atassia/telangectasia. Di solito non insorge prima dei due anni di età. Un deficit selettivo di IgA si osserva nel 40 % dei pazienti.

4) *Immunodeficit con eczema e trombocitopenia (Sindrome di Wiskott-Aldrich)*. In questa malattia il quadro clinico è caratterizzato da eczema, infezioni piogeniche ricorrenti e trombocitopenia in un bambino di sesso maschile con una familiarità positiva, con bassi livelli di IgM ed elevati livelli di IgA e IgG, numero normale di B linfociti e con immunità T cellulo-mediata nella norma.

Altri immunodeficit combinati comprendono:

- 5) Immunodeficit associati a timoma
- 6) Immunodeficit associato a nanismo pseudo-acondroplastico
- 7) Immunodeficit associati a deficit enzimatici (deficit adenosin-deaminasi, deficit nucleoside-fosforilasi)
- 8) Linfocitopenia sporadica
- 9) Malattia da trapianto di cellule immunocompetenti (GVH).

Per maggiori dettagli si consigliano le revisioni di Fudenberg et al (1976); Hayward (1977); Miller (1977).

### **Alterazioni a carico del sistema dei fagociti**

Un numero di malattie associate ad un'aumentata suscettibilità alle infezioni è dovuta ad un'alterazione funzionale del sistema dei fagociti. In modo caratteristico, la suscettibilità alle infezioni virali e protozoi è aumentata solo in modo limitato mentre le infezioni sostenute da batteri e funghi sono superiori. Sono stati descritti numerosi quadri, tra cui:

1) *Malattia granulomatosa cronica*. Una malattia legata al cromosoma X in cui si osserva un'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche e fungine, tra cui *Stafilococco* e *Aspergillus*, che di solito si manifesta entro i primi due anni di età, associata con una marcata linfadenopatia, epatosplenomegalia, polmoniti ed altri episodi infettivi. Il test di riduzione del nitroblu di tetrazolio (NBT test) è alterato in questi pazienti e i leucociti non sono in grado di distruggere i batteri fagocitati.

2) *Deficit del glucosio 6-fosfato deidrogenasi e*

3) *Deficit di mieloperossidasi*. In questi disordini si osservano rispettivamente il deficit dell'enzima G6-PD e mieloperossidasi, da cui dipende la capacità dei leucociti di distruggere i batteri fagocitati.

4) Altre malattie: sindrome di Chediak-Higashi, sindrome di Job, sindrome del leucocita pigro. Queste condizioni presentano diverse anomalie a carico della funzione fagocitaria e si manifestano con infezioni croniche.

### *Deficit del complemento*

Numerosi deficit a carico del complemento sono stati descritti, tra questi:

- 1) Deficit del C1q, C1r, C12
- 2) Deficit del C2
- 3) Deficit del C3
- 4) Deficit del C5

La discussione di queste sindromi va oltre lo scopo di questo libro.

Maggiori dettagli possono essere trovati nelle revisioni precedentemente segnalate.

### Diagnosi delle immunodeficienze

La diagnosi delle immunodeficienze congenite si basa sul rilievo di un quadro clinico più o meno ben definito, di solito associato ad un'aumentata suscettibilità alle infezioni batteriche, virali, fungine e protozoarie che dà segno di sé nei primi mesi di vita, I tests di laboratorio utili per stabilire la diagnosi sono riassunti nella tabella 3.6.

**Tab. 3.6** Diagnosi di laboratorio delle immunodeficienze

Test	Nota
Livelli di Ig	Dimostrabile la riduzione dei livelli di IgG, IgA e IgM
Immuno-elettroforesi sierica	Nell'ipogammaglobulinemia, paraproteinemia
Livelli del complemento (C3, CH50, C4)	Di valore nel dimostrare processi immunitari in fase attiva, deposizione di immunocomplessi, etc.
Livelli di anticorpi aspecifici	Es, titolo delle isoemoagglutinine
Numero totale dei linfociti	
Numero dei T linfociti	Di valore nella valutazione dell'immunodeficienza dell'immunità cellulare
Numero dei B linfociti	
Test di funzionalità dei linfociti (es. risposta ai mitogeni, PHA, PWM)	Valuta la risposta alla stimolazione antigenica
Conteggio dei neutrofilii e dei monociti	
Test di funzionalità dei neutrofilii (NBT), «C <sub>14</sub> glucose-test» fagocitosi di particelle di lievito.	Valutano la funzione fagocitaria di neutrofilii e macrofagi

## Principi di terapia delle immunodeficienze

Il trattamento dei disordini precedentemente descritti rappresenta un problema, e una dettagliata descrizione delle terapie disponibili va oltre lo scopo di questo lavoro. Tuttavia le seguenti indicazioni possono servire come principi di carattere generale.

1) Le *ipogammaglobulinemie* possono essere trattate con la somministrazione di gammaglobuline (0,1 g/kg al mese). Trasfusioni di plasma da donatori selezionati può essere utile. Le immunoglobuline specifiche, ad esempio anti-tetano, anti-morbillo possono essere somministrate al bisogno.

2) *Deficit dei T linfociti*. Il trapianto del timo fetale a livello del muscolo retto è in grado di ricostituire il sistema T nei casi ad esempio di Sindrome di Di George (aplasia timica). Il trapianto di midollo può essere considerato nei deficit combinati a carico dei B e dei T linfociti. In queste condizioni è da considerare il pericolo di reazione « graft-versus-host ».

3) Un'adeguata *profilassi antibiotica* può essere necessaria in diversi periodi durante la malattia.

4) *Altre terapie*. Il transfer factor (un estratto solubile derivato dai linfociti) può essere utile in alcune condizioni croniche ad esempio nella candidiasi cronica, nella sindrome di Wiskott-Aldrich, nell'atassia-telangectasia, etc.

## IMMUNODEPRESSIONE ACQUISITA NEL NEONATO

Numerose condizioni si associano nel neonato ad un'acquisita depressione della risposta immunitaria. Le più comuni sono le seguenti:

1) *Prematurità*. Le immunoglobuline trasferite al feto nel periodo terminale della gravidanza e i livelli di IgG possono essere più bassi nel prematuro (Thom e McKay, 1971). I neonati « small-for-date » hanno livelli di IgG più bassi, forse come riflesso di un deficit funzionale della placenta (Yeung e Hobbs, 1968).

2) *Infezioni gravi*. Infezioni acute virali o batteriche possono di per sé determinare una depressione della risposta immunitaria.

3) *Farmaci, agenti anestetici e chirurgia* possono determinare una transitoria depressione della risposta immunitaria.

4) *Presenza di anticorpi circolanti di origine materna.* In alcune condizioni la presenza di anticorpi circolanti è in grado di sopprimere la produzione di nuove immunoglobuline da parte del lattante. Questa osservazione, che è stata ben documentata nell'animale da esperimento, può in alcuni casi essere osservata anche in bambini in cui la risposta anticorpale al vaccino anti-pertosse e anti-polio risulta inibita a differenza della risposta alla tossina difterica (Osborn et al., 1952). La risposta immunitaria nel feto e nel neonato dipende dalla carica antigenica e dagli anticorpi presenti.

5. *Pertosse, difterite, tetano, E. Coli* (Fulginiti e Sieber, 1973).

6. *Iperbilirubinemia.* Nei neonati con iperbilirubinemia si osserva una ridotta produzione anticorpale (Nejedla, 1970).

## ASPETTI IMMUNOLOGICI DELLE INFEZIONI PRENATALI

Sebbene il sacco amniotico integro rappresenta un ambiente protettivo, il feto è suscettibile a numerose infezioni durante la vita intrauterina. Agenti infettivi, in modo particolare i virus, raggiungono il feto attraverso la via ematogena transplacentare come attraverso la via vaginale. Gli agenti in grado di causare infezioni intrauterine sono molti, tra questi i più importanti sono *Streptococchi del gruppo B*, *Listeria monocytogenes*, *Treponema pallidum* e il *Corynebacterium fetus* (Gamsu, 1973). La sepsi sostenuta da stafilococchi e batteri Gram<sup>-</sup> nella madre interessa molto probabilmente il feto e può causare aborto, nascita di un feto morto o parto prematuro. La rottura prematura della membrane o la presenza di suture a livello cervicale può determinare infezioni del liquido amniotico e fetali sostenute da batteri endogeni di origine vaginale, compresi gli anaerobi. È stato osservato che questo può avere sul feto diverse conseguenze, che comprendono sepsi, polmonite, meningite, osteomielite e pielonefrite.

Le infezioni virali rappresentano un'altra causa importante di morbilità. L'incidenza di queste infezioni varia da paese a paese, ma il quadro tipico è quello che segue: citomegalovirus (1/50-1/100), rosolia (1/950), herpes simplex (molto raro-1/4000). Nelle seguenti

pagine verranno presentate a grandi linee la risposta immunitaria del feto ad alcuni agenti infettivi. L'argomento è trattato con maggiore completezza in numerose monografie (ad es; Stiehm e Fulginiti, 1973; Stevenson, 1977).

## **Infezioni virali**

### *Citomegalovirus*

L'infezione da citomegalovirus (CMV) è tra le più comuni infezioni virali, praticamente silente o asintomatica nella madre, può causare infezione fetale per via transplacentare. L'infezione primaria con citomegalovirus precede solitamente l'età fertile; circa il 60-80 per cento delle donne tra i 15 e i 85 anni presenta anticorpi anti CMV (Hayes, 1974).

Durante la gravidanza può verificarsi (< 1 per cento dei casi) la sieroconversione; il citomegalovirus può essere isolato dalle urine di donne gravide nell'1-6 per cento. L'infezione prenatale si verifica soltanto se la madre ha un'infezione primaria. L'infezione del neonato la cui madre elimina il virus può verificarsi sia durante che dopo la nascita.

Il neonato può risultare affetto in diversi modi. La maggior parte dei neonati non presenta effetti indesiderati visibili, sebbene sia in grado di eliminare il virus, spesso per diversi anni, ed sia sieropositiva. Tuttavia alcuni neonati mostrano segni di ritardo di crescita intrauterina, epatiti, polmoniti e meningoencefalite. Parto prematuro e ritardo della crescita, come pure ritardo della crescita postnatale sono osservabili in questi bambini. Il coinvolgimento del sistema nervoso centrale si manifesta con meningoencefalite necrotizzante con convulsioni e segni di alterata funzione motoria, deficit neurologico, microcefalia, idrocefalo ostruttivo, atrofia ottica e corio-retinite osservabili nella prima infanzia. Altre manifestazioni osservabili precocemente comprendono porpora diffusa (secondaria alla trombocitopenia), anemia emolitica, epatosplenomegalia, difficoltà respiratoria, come pure anomalie congenite comprendenti ad es. ernie inguinali indirette (79 per cento dei neonati). I reperti di laboratorio comprendono reticolocitosi, normoblastosi, trombocitopenia ed anemia. Quando è interessato il SNC si osserva nel liquor un aumento del contenuto proteico e pleocitosi. Può essere presente

ematuria e sono rilevabili inclusioni citoplasmatiche nelle cellule di sfaldamento del sedimento urinario. Il virus può essere isolato dal sangue, urina, saliva ed altri tessuti. I tests di fissazione del complemento e di neutralizzazione sono disponibili per dimostrare la presenza di infezione nella madre e nel feto. I bambini colpiti possono presentare elevati valori di IgM e a volte di IgA. La presenza di IgM specifiche o l'isolamento del virus dal neonato sono elementi diagnostici, sebbene l'acquisizione intranatale e postnatale dell'infezione non può essere esclusa se l'isolamento del virus è ritardato.

### *Rosolia*

Probabilmente rappresenta l'infezione virale congenita meglio documentata, poiché la descrizione originale della cataratta congenita risale al 1941. L'infezione rubeolica nel primo trimestre di gravidanza (e particolarmente nelle prime otto settimane) determina un interessamento del feto nel 50 per cento dei casi o più. (Fig. 3.3)

L'infezione nella madre decorre in modo del tutto asintomatico o con lievi sintomi, di solito una lieve sindrome respiratoria, di tipo influenzale. L'esantema maculopapulare ed eritematoso incomincia a livello del viso tra il 16° e il 18° giorno dopo il contatto e perdura per due o tre giorni. Occasionalmente possono seguire trombocitopenia, artrite, encefalite. Un titolo anticorpale di inibizione dell'emoaggluti-

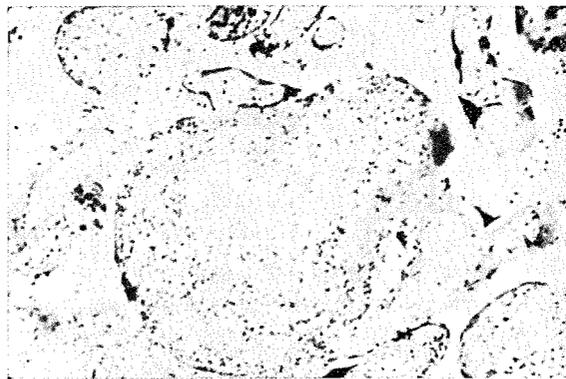


Fig. 3.3. - Placentite in seguito ad infezione rubeolica. Si notino l'edema e l'infiltrato cellulare.

nazione di 1:8 o inferiore entro la prima settimana dopo l'esposizione indica l'assenza di un precedente infezione virale. Un aumento di quattro volte o più del titolo anticorpale da tre a sei settimane dopo l'esposizione si verifica dopo l'infezione. Gammaglobuline somministrate immediatamente prima o subito dopo l'esposizione al virus possono impedire l'insorgenza dei segni clinici della rosolia. Tuttavia questo non ha necessariamente un effetto preventivo sull'insorgenza di eventuali anomalie fetali.

L'infezione intrauterina da rosolia può interessare il feto in vari modi:

1. Aborto (10 %), nascita di un feto morto (4%) (Cockburn, 1969) e ritardo della crescita intrauterina.

2. effetti transitori durante l'infanzia che comprendono interruzione della maturazione ossea (8-84 %), alterazioni ematologiche, ad es. trombocitopenia, anemia, leucopenia, lesioni della cute nelle prime settimane di vita, epatiti (7-19 %), epatomegalia (10-85 %), splenomegalia (10-76 %), polmonite (27-38 %), encefalite (27-69 %);

3. difetti congeniti permanenti: perdita dell'udito (7-72 %), difetti oculari (20-71 %), microcefalia (7-60 %), cardiopatie (35-100 %). Tra queste la persistenza del dotto arterioso con o senza altre lesioni (50-83 %), stenosi dell'arteria polmonare associata o meno ad altre lesioni (23-70 %), difetti del setto interventricolare (7-18 %), difetti del setto interatriale (6-16 %), stenosi valvolare polmonare (3-40 %), stenosi aortica valvolare (3-14 %), tetralogia di Fallot (1-8 %). Vari gradi di sordità e ritardo mentale sono osservabili abbastanza comunemente nei follow-up condotti a lungo termine. Questi possono essere provocate da infezioni materne fino alla 20-25 settimana di gravidanza (Hardy et al., 1969).

### *Aspetti immunologici*

Il feto risponde alle infezioni virali con la produzione di IgM specifiche e livelli aumentati di IgM possono essere riscontrati alla nascita. Può verificarsi anche il passaggio di IgG dalla madre. Tuttavia questo non è ovviamente sufficiente a controllare la crescita del virus, poiché il virus persiste a livello placentare e nel feto durante tutta la gravidanza e viene eliminato dal neonato in tutte le secrezioni. IgM specifiche anti-rosolia possono essere prodotte fin dalla II

settimana di gestazione (Alford et al., 1964; 1967). Se un certo grado di tolleranza possa essere indotta dalla infezione contratta precocemente nella gravidanza prima della maturazione completa del sistema immunitario del feto, non è tuttora ancora ben stabilito. Soothill et al., (1966) hanno indicato nella ridotta risposta specifica cellulo-mediata nei confronti del virus della rosolia la base del persistere delle infezioni nel feto e nel neonato. Depressione specifica dell'immunità nei confronti del virus della rosolia è stata rilevata in alcuni casi studiati da Simons e Fitegerald (1968) e Fucillo et al., (1974) ma non si osserva una globale depressione della reattività linfocitaria misurabile con la risposta alla PHA. È stato inoltre stabilito che bambini con infezione rubeolica congenita non presentano un deficit immunitario generalizzato, sebbene alcune evidenze di laboratorio di anormalità immunologiche, ad es. livelli bassi di IgG, siano stati osservati da alcuni autori (Soothill et al., 1966; Ribon e Wasserman, 1974). Una alterata risposta alla vaccinazione antidifterica, all'immunizzazione con tossoide tetanico e con vaccino antipolio in bambini con infezione rubeolica congenita di età inferiore all'anno è stata rilevata da Michaels (1972).

#### *Vaccinazione contro la rosolia*

Tutti i ceppi di virus usati per la vaccinazione sono in grado di attraversare la placenta e in molti casi di persistere a livello della cervice uterina per un periodo variabile di tempo (Vaheri et al., 1972). È stato inoltre osservato che l'immunizzazione durante la gravidanza mediante vaccini attenuati può determinare anormalità fetale se somministrato nella fase precoce della gravidanza, ad es. cataratte in feti di tredici settimane (Fleet et al., 1974). È pertanto fondamentale che le vaccinazioni siano eseguite per lo meno tre mesi prima della gravidanza in modo da evitare la possibilità che il vaccino attenuato risieda a livello uterino e possa in qualche modo interessare il feto. Se lo screening di routine delle donne gravide per gli anticorpi anti-rosolia non fornisce indicazioni di precedenti infezioni, la vaccinazione può essere effettuata al termine della gravidanza.

## ASPETTI IMMUNOLOGICI DEL LIQUIDO AMNIOTICO

Pochi lavori sono stati eseguiti sull'immunologia del liquido amniotico e sulla sua rilevanza per la diagnosi di problemi immunologici a livello intrauterino (revisione di Ostergard, 1970). Il liquido amniotico rappresenta un compartimento che ha un rapido turn-over (due terzi del volume vengono cambiati ogni giorno) principalmente per l'ingestione da parte del feto, ma i livelli di proteine variano soltanto da 0,4 g/100 ml alla sedicesima settimana, aumentano lievemente a 0,7 g/100 ml in trentesima settimana di gestazione e successivamente diminuiscono al termine (Cederqvist et al., 1978). Con tecniche più sensibili è stato mostrato che tutte le sub-classi di immunoglobuline possono essere rilevate nel liquido amniotico a partire dalla undicesima settimana di gestazione (Cederqvist et al., 1978). I livelli di IgG ed IgA, per la maggior parte di origine materna (Curl, 1971; Cederqvist et al., 1972), seguono l'andamento delle proteine totali, cioè un aumento progressivo fino alla trentesima settimana di gestazione e successivamente una diminuzione al termine. I livelli di IgG aumentano da circa 33mg/100 ml tra la undicesima e quindicesima settimana a circa 40 mg/100 ml alla 25 settimana diminuendo a 12 mg/100 ml al termine. Allo stesso modo i livelli di IgA aumentano da circa 2,8 mg all'11<sup>a</sup> settimana a 3,2 mg verso la 30<sup>a</sup> settimana, diminuendo a 2,9 mg al termine. Al contrario i livelli di IgM presentano un andamento relativamente costante (circa 0,3 mg/100 ml fino alla 36<sup>a</sup> settimana di gestazione e poi aumentano lentamente fino al termine). Allo stesso modo le IgD possono essere dimostrate con livelli variabili tra 0,5 fino a 0,9 mg/100 ml durante questo periodo (Cederqvist et al., 1978).

Scarsa correlazione è dimostrabile tra i livelli di immunoglobuline nel liquido amniotico e quelli rilevabili nel sangue del cordone. Nella maggior parte dei casi i livelli di immunoglobuline sono più alti nel sangue del cordone che nel liquido amniotico, essendo 16 volte per le IgM, 66 volte per le IgG e 2,4 volte per le IgD. Al contrario i livelli di IgA sono 2,2 volte più alti nel liquido amniotico a confronto con i livelli del cordone e livelli molto alti di IgA secretorie 20 mg/ml sono rilevabili (Fig. 3.4; Cauchi e Goriup, Osservazioni non pubblicate). Questi rilievi possono essere importanti nel monitorare la patologia gastrointestinale del feto. Nella immunizzazione anti-Rh i titoli anticorpali aumentano nel liquido amniotico ma

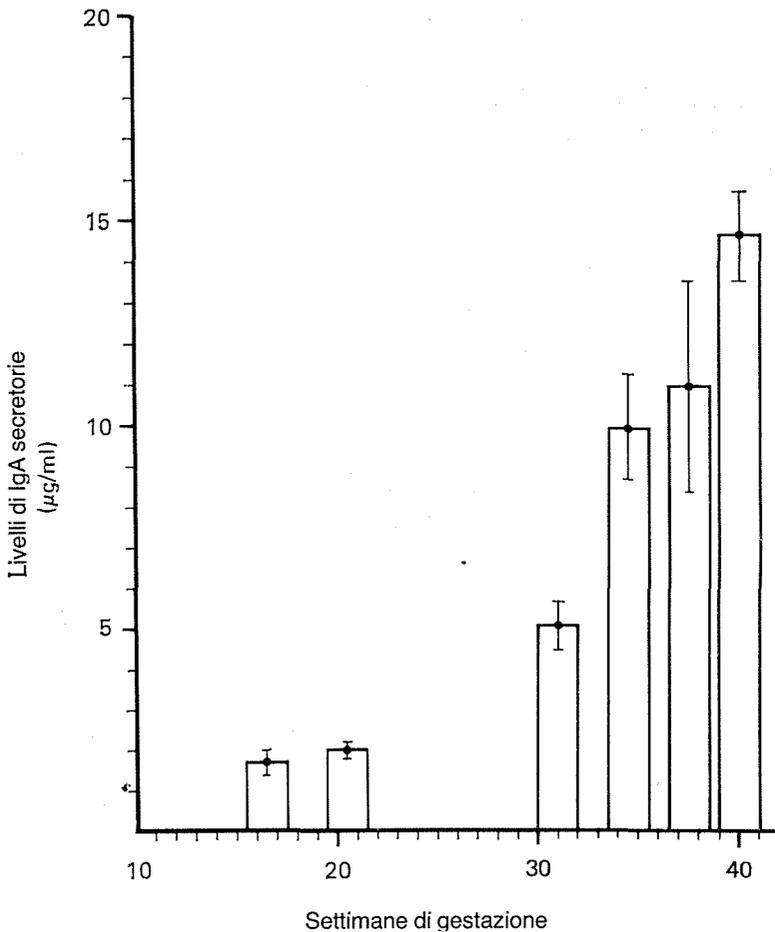


Fig. 3.4. - Livelli di IgA secretorie ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) nel liquido amniotico a diversi periodi di gestazione. Gli aumentati livelli osservabili in avanzata gravidanza sono probabilmente prodotti dall'epitelio intestinale.

scarsa è la correlazione tra livelli sierici materni e i titoli a livello del liquido amniotico. (Usatequi Gomez e Morgan, 1966, 1967).

Il liquido amniotico ha una notevole attività antibatterica (Schlievert et al., 1975). Tuttavia si osserva una notevole variabilità nell'attività antibatterica dipendente dallo stadio della gravidanza e con variazioni individuali. La presenza di bilirubina riduce l'attività antibatterica (Miller et al., 1976).

È stato ipotizzato che il liquido amniotico svolga un ruolo immunosoppressivo. L'Alfafetoproteina di per sé può essere respon-

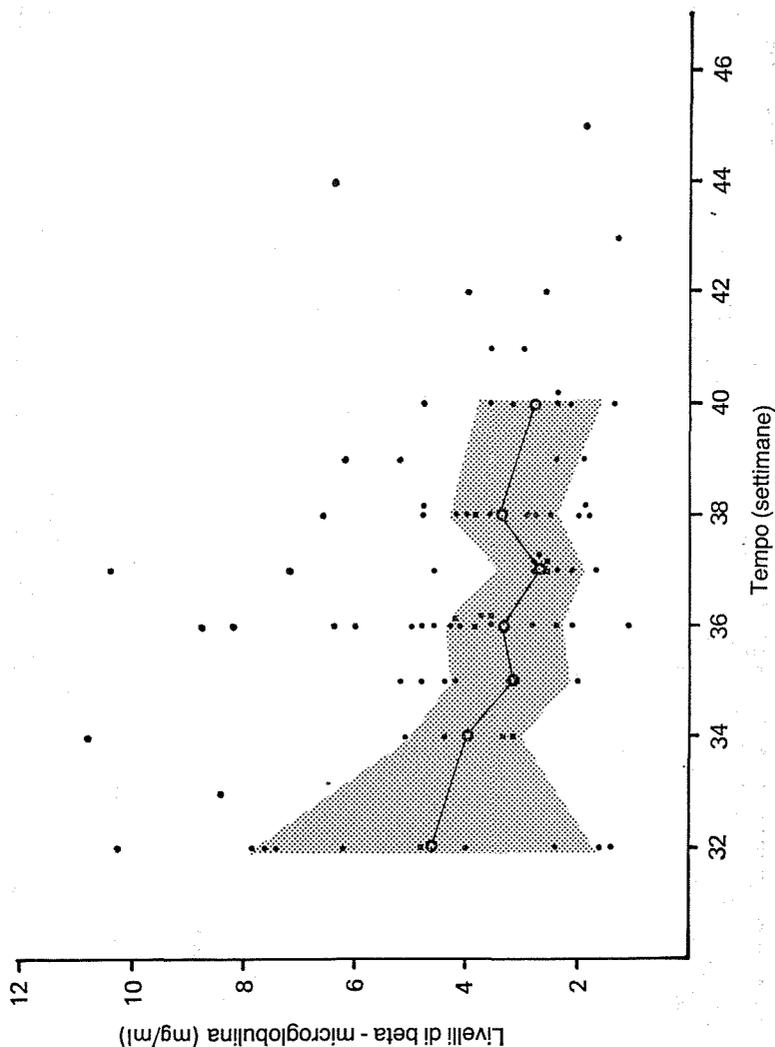


Fig. 3.5. - Livelli di beta-2-microglobulina presenti nel liquido amniotico durante la gravidanza. La beta-2-microglobulina è una proteina di basso peso molecolare (11000 dalton) dimostrabile sia in gran parte delle cellule dell'organismo, come parte integrante del complesso HLA, che libera in gran parte dei fluidi organici. I valori normali nel liquido amniotico sono mostrati nell'area più scura. Valori alti (●) sono presenti in caso di diabete mellito, incompatibilità Rh e prematurità. (Da Cauchi, M.N., Goriup, Dorothy and Horacek, I. (1979) Australian and New Zeland Journal of Obstetrics and Gynaecology 19, 25.

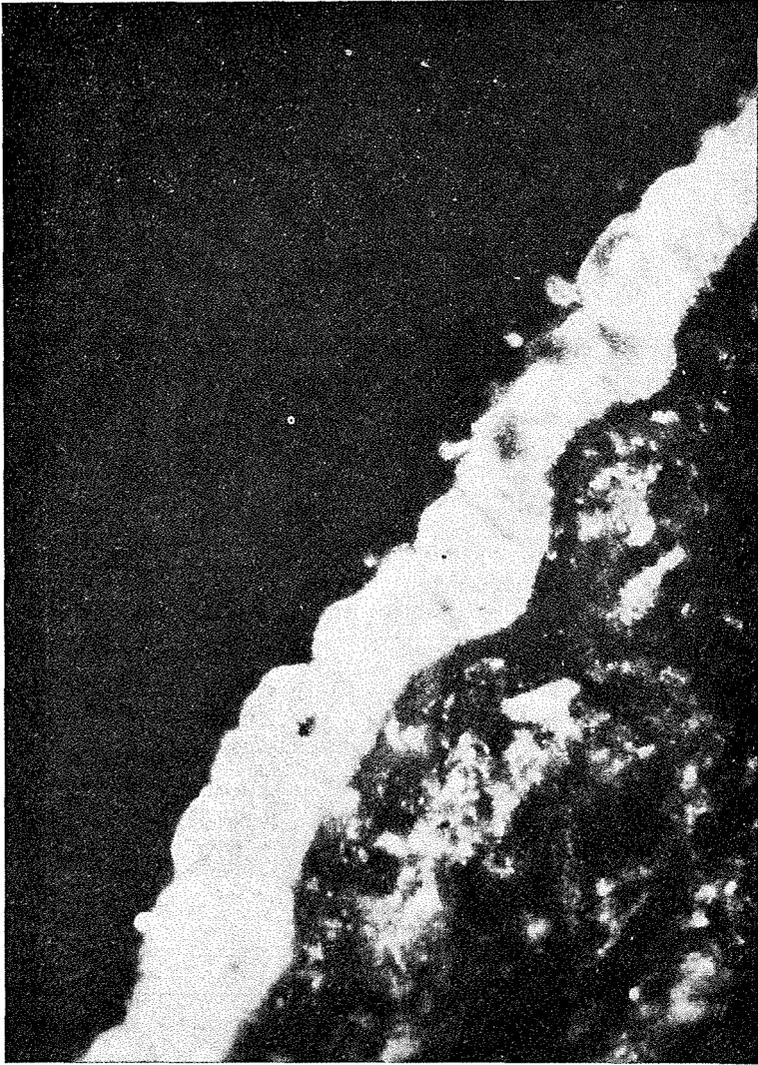


Fig. 3.6. - Preparato di membrana amniotica che mostra la localizzazione della beta-1-glicoproteina specifica della gravidanza. Studi in vitro hanno dimostrato che l'amnios è in grado di sintetizzare questa glicoproteina.

sabile di questa funzione. Altri fattori (possibilmente fattori bloccanti) tra cui un fattore che aumenta la migrazione leucocitaria sono stati recentemente descritti. (Gleicher et al., 1980). La possibile rilevanza immunologica di altre componenti del liquido amniotico, tra

cui la beta 2-microglobulina (Fig. 3.5), o proteine specifiche della gravidanza sintetizzate localmente (Fig. 3.6) non è noto.

La membrana amniotica svolge di per sé un ruolo molto importante nel controllo del volume del liquido amniotico e dei suoi componenti. L'assorbimento di liquidi, elettroliti, prodotti di degradazione (ad es. urea) dal sacco amniotico nella circolazione materna può verificarsi direttamente. Più recentemente è stato dimostrato che le cellule amniotiche sono in grado di sintetizzare attivamente proteine specifiche della gravidanza, tra queste prolattina e una beta 1 glicoproteina specifica. Usando tecniche di marcatura degli aminoacidi con radioisotopi si può dimostrare una sintesi attiva di queste proteine da parte dell'amnios. Al contrario, sebbene la componente secretoria della IgA sia localizzabile a livello delle cellule amniotiche, non è dimostrabile una sintesi attiva.

## ASPETTI IMMUNOLOGICI DELL'ALLATTAMENTO AL SENO

Da molto tempo è noto che i bambini allattati al seno sono più resistenti alle infezioni dei bambini allattati artificialmente (Robinson, 1951). Numerosi fattori presenti nel latte materno svolgono un ruolo difensivo (Welsh e May, 1979; Mc Clelland et al., 1978; Butler, 1979).

Tra questi i più importanti sono:

1. Promozione della crescita del *lactobacillus bifidus* nell'intestino del neonato allattato al seno. Una flora mista è più facilmente riscontrabile nei bambini allattati artificialmente. La crescita del *lactobacillus* promuove la produzione di acido acetico e quindi un abbassamento del pH che risulta più basso nei bambini allattati al seno che in quelli allattati con latte vaccino. Questi valori bassi di pH inibiscono la crescita di numerosi batteri, tra cui Shigella, Esch. coli e lieviti

2. Fattori antistafilococchi: inibiscono la crescita di stafilococchi nell'animale da esperimento. Questo fattore che sembra essere un acido grasso, è termostabile.

3. Il lisozima è dimostrabile in elevate concentrazioni nel latte umano (29-39 mg/100 ml). È circa 300 volte più concentrato nel latte umano rispetto a quello di mucca. Il lisozima ha la capacità di

rompere i peptidoglicani della parete batterica ed è noto che svolge attività antibatterica in associazione con altri componenti del latte, soprattutto IgA (Adinolfi et al., 1966)

4. La lattoperossidasi favorisce la distruzione *in vitro* di streptococchi in associazione con l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

5. La lattoferrina è una proteina che lega il ferro presente nel latte umano alla concentrazione di 400 mg/100 ml - la più alta presente nei liquidi organici. Inibisce la crescita di numerosi microrganismi (Stafilococchi, E. Coli, Candida albicans).

6. Altri fattori umorali, tra cui fattori con attività opsonizzante che favoriscono la fagocitosi di batteri possono svolgere una funzione protettiva nel colostro e nel latte. (Pitt, 1976)

7. Nel latte sono presenti immunoglobuline di tutte le classi, ma in rapporto al plasma si osserva una riduzione delle IgG e IgM ed un aumento delle IgA secretorie (tab. 3.7). Le IgA secretorie sono costituite da due molecole di IgA sieriche legate in modo covalente ad una molecola proteica (componente secretoria) che è sintetizzata dalle cellule epiteliali. Sono presenti nel colostro alla concentrazione di 50 mg/ml. I livelli immunoglobuline si riducono rapidamente durante i primi due-tre giorni di vita a circa 1 mg/ml.

**Tab. 3.7** Livelli di immunoglobuline presenti nell'adulto in varie secrezioni. (da Tomasi T-B Jr (1976). *The Immune System of Secretions*. Prentice hall, New Jersey)

Secrezione	Immunoglobuline (mg/100 ml)			Rapporto
	IgG	IgA	IgM	IgA/IgG
Colostro	10	230	75	123
Latte	20	630	62	26.5
Bronchiale	20	28	1-2	1.4
Colon	81	85	15.8	1.05
Bile	158	178	20	1.13
Nasale	10	20	0.50	2.0
Saliva	0.03	10	0.04	333.3

8. Sono stati dimostrati nel latte anticorpi specifici, quasi tutti appartenenti alla classe IgA, diretti contro la tossina tetanica, H. Pertussis, S. Pneumoniae, stafilolisina, streptolisina, Corynebacterium diphtheriae, E. Coli, salmonelle, shigelle, polio-virus 1, 2, 3, coxackie B3, B5, A9, echovirus 6 e 9 e virus dell'influenza. La crescita di alcuni virus è inibita *in vitro* dal latte umano (ad es. virus della parotite, dell'encefalite giapponese-Totterdill et al., 1976; Thouless et al., 1977-e rotavirus-Cukor et al., 1978).

9. Fattori del complemento (C3 e C4) sono presenti nel latte a basse concentrazioni (Nakajima et al., 1977). Questo dato può essere importante se si considera che le IgA e IgE sono in grado di attivare la via alternativa del complemento (Gotze and Müller-Eberhard, 1971; Ishizaka et al., 1972).

10. Componente cellulare del colostro e latte. Il colostro umano e il latte contengono una grande quantità di cellule; sono stati riportati valori superiori a  $33 \times 10^6/\text{ml}$ ; più comunemente si rilevano  $3-15 \times 10^6/\text{ml}$  (Smith and Goldman, 1968; Lascelles et al., 1969; Lawton and Shortridge, 1977). La maggior parte di queste cellule sono macrofagi (40-90 %); i polimorfonucleati neutrofili costituiscono il 5-50 % e i linfociti il 10 %. Non sembra esserci alcuna correlazione tra il numero di cellule e il giorno di lattazione; tuttavia il numero di cellule sembra aumentare verso la fine della poppata.

Le capacità funzionali delle cellule del colostro sono ben documentate. Si può verificare la fagocitosi di funghi e batteri. I linfociti del latte rispondono ai mitogeni (PHA) e sono in grado di rilasciare mediatori tra cui interferone e « migration inhibition factor », MIF (Emodi and Just, 1974).

I linfociti del latte sono probabilmente di derivazione ematica, forse originati a livello dei linfonodi intestinali (Parmely e Beer, 1977). È stato dimostrato che in seguito alla somministrazione orale di E. Coli, linfociti in grado di secernere IgA anti-E. Coli risiedono nel latte (Goldblum et al., 1975). L'attività fagocitaria delle cellule del colostro è simile a quella dei leucociti circolanti in rapporto alla capacità di fagocitare E. Coli e Candida albicans.

### **Funzioni immunitarie della componente umorale e cellulare del latte umano**

È probabile che l'effetto protettivo del latte umano dipenda da numerosi meccanismi: 1. inibizione della crescita batterica da parte di fattori non specifici, come lisozima, lattoferrina, lattoperossidasi;

2. la crescita del *Lactobacillus bifidus* inibisce la crescita di altri patogeni enterici;

3. fagocitosi da parte dei leucociti;

4. profilassi delle malattie atopiche (Saarinen et al., 1979)

È stato osservato che nessuno di questi meccanismi dipende dall'assorbimento di fattori umorali o cellulari attraverso la parete intestinale nella circolazione generale e che pertanto l'effetto protettivo è molto probabilmente locale o a livello della parete intestinale stessa. A questo proposito è interessante rilevare che le IgA del colostro sono resistenti all'attività della tripsina, effetto in parte dipendente dalla presenza di inibitori della tripsina nei primi cinque giorni di vita (Shim et al., 1969). Le cellule (T e B linfociti e macrofagi) sono importanti nella prevenzione di alcune forme di enterocolite necrotizzante, condizione relativamente rara nei neonati allattati al seno (Pitt, 1976; Kliegman, 1979).

### **Assorbimento di anticorpi e cellule dal tratto gastro-enterico**

Esistono poche evidenze che suggeriscono che anticorpi possano essere assorbiti dal tratto gastroenterico del neonato (Amman and Stiehm, 1966). Tuttavia Ogra et al. (1977) hanno mostrato che sebbene la maggior parte delle IgA anti-polio somministrate per os venga escreta, una quota viene assorbita tra le 18 e 24 ore dopo l'ingestione. Allo stesso modo è stata dimostrata una risposta specifica alla tubercolina in lattanti allattati al seno da donne tubercolino-positive. Questi dati potrebbero suggerire l'assorbimento di minime quantità di proteine e forse di cellule da parte dell'intestino del neonato, sebbene non possano essere esclusi altri meccanismi.

### **Possibili effetti collaterali dell'allattamento al seno**

Non esiste certamente alcuna evidenza che il trasferimento di linfociti possa causare una reazione « graft-versus-host » nel neonato, sebbene dati sperimentali siano disponibili nel topo (Beer, 1975b). Altri possibili effetti indesiderati comprendono il passaggio di microrganismi che possono essere presenti nel latte (batteri, Citomegalovirus, virus epatite B). Tuttavia i benefici dell'allattamento al seno superano i potenziali rischi.

### **Effetti della sterilizzazione del latte sulle sue proprietà immunologiche**

Alcune procedure utilizzate per ridurre il contenuto batterico del latte possono interferire con i fattori immunologici presenti. Il congelamento del latte riduce drasticamente il numero di cellule vitali. Allo stesso modo la sterilizzazione in autoclave e la pastorizzazione distruggono le cellule. La sterilizzazione per filtrazione rimuove la maggior parte delle cellule dal latte. Sebbene gli elementi non cellulari siano più resistenti ai trattamenti fisici, è stato dimostrato che dopo sterilizzazione (105 °C) le IgA, la lattoferrina e altre macromolecole non sono più rilevabili. (Roptopoulos-Gigi et al., 1977; Welsh e May, 1979). La pastorizzazione (62.5 °C per 30 minuti) riduce la concentrazione di IgA e in alcuni studi è stato dimostrato che distrugge le IgM e la lattoferrina (Evans et al., 1978), inattiva i fattori del complemento e riduce l'attività antibatterica. La filtrazione non interagisce con la capacità del latte di inibire la crescita batterica. L'irradiazione con raggi gamma (2.3 mrad di <sup>60</sup>cobalto) è in grado di sterilizzare il latte ma la denaturazione delle IgA e della lattoferrina si verifica in una certa misura (Lancet, 1979)

## **PRE-ECLAMPSIA E ALTRE CONDIZIONI CLINICHE ASSOCIATE ALLA GRAVIDANZA**

### **INTRODUZIONE**

Una varietà di condizioni cliniche con una componente di tipo immunitario si possono presentare per la prima volta in gravidanza, oppure sono associate in modo specifico allo stato gravidico. In alcuni casi, come ad esempio, nella incompatibilità Rh, la base immunologica del quadro patologico è ben accertata, a tal punto che sono oggi disponibili approcci immunologici alla terapia. In altre situazioni, come ad es. nella pre-eclampsia, è stato molto più difficile ottenere evidenze sicure di meccanismi immunologici. In questo capitolo verranno discusse alcune delle condizioni cliniche più comuni associate in modo specifico alla gravidanza.

### **ASPETTI IMMUNOLOGICI DELLA PRE-ECLAMPSIA**

Molto è stato scritto riguardo un possibile ruolo di meccanismi immunitari nella etiologia della pre-eclampsia e sono state proposte diverse teorie per spiegare questo quadro clinico. Tuttavia, si può affermare fin dall'inizio che nessuna di queste può essere considerata sufficiente di per sé a spiegare la sintomatologia della pre-eclampsia, cioè dell'ipertensione, della proteinuria, e dell'edema, che compare nella seconda metà della gravidanza. Forse la caratteristica più ovvia della pre-eclampsia è costituita dal fatto che si tratta di una condizione specifica della gravidanza e che miglioramento dello stato clinico si osserva in seguito allo svuotamento dell'utero (i pochi casi

di pre-eclampsia osservati dopo il parto non contraddicono necessariamente questa affermazione). I principali fattori etiologici da mettere in relazione alla pre-eclampsia possono essere riassunti in questo modo.

### Anomalie dell'unità feto-placentare

Una varietà di condizioni che si riferiscono al feto e/o alla placenta sono associate ad una incidenza aumentata di pre-eclampsia; tra queste si trova la presenza di una grossa massa fetale accompagnata in genere da una grossa massa placentare: ciò si verifica in caso di gravidanza multipla, di idrope di tipo rhesus, di diabete, di mola idatiforme. A tutte queste condizioni si associa un rischio aumentato di pre-eclampsia. È possibile che la presenza di una grande massa trofoblastica si associ ad una aumentata tendenza del tessuto trofoblastico a invadere l'utero e a disseminare al polmone e, forse, ad altri distretti. Jäämeri e coll. (1965) hanno dimostrato quantità aumentate di tessuto trofoblastico nelle vene uterine nei soggetti pre-eclamptici rispetto alle gravidanze normali. Da porsi in relazione con questo fenomeno è anche l'osservazione che emboli trofoblastici sono presenti in quantità aumentata nei capillari polmonari di donne affette da pre-eclampsia o eclampsia (Attwood e Park, 1961; Figure 4.1 e 4.2).

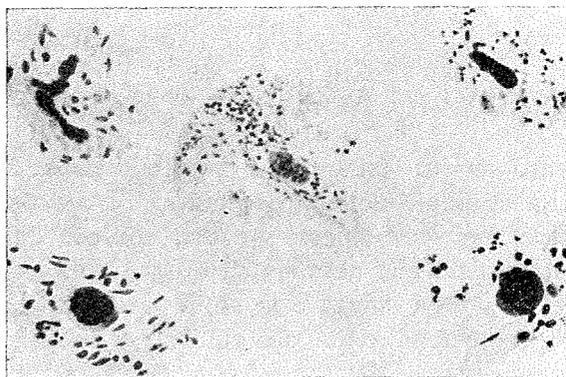


Fig. 4.1. - Riproduzione dei disegni originali di Schmorl di emboli trofoblastici a livello dei vasi polmonari, osservazioni pubblicate nel 1893 (Per cortese concessione del Prof. H.D. Attwood).

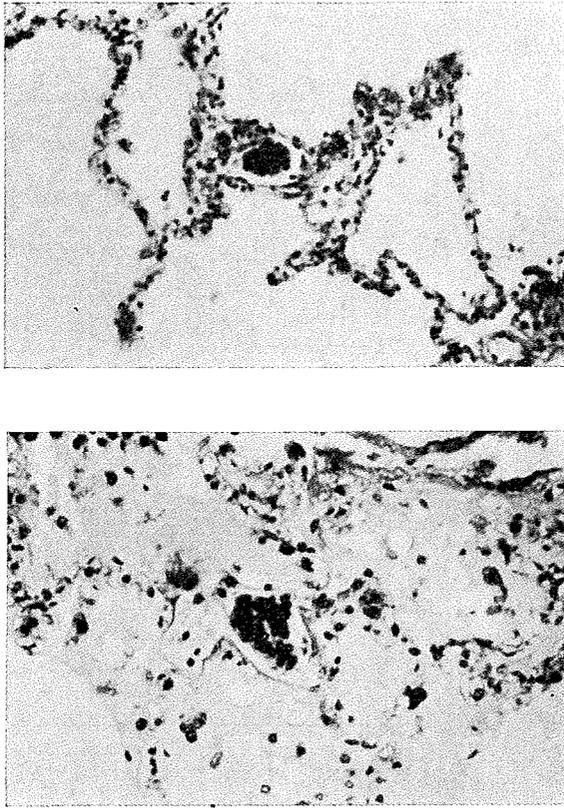


Fig. 4.2. - Aggregati di cellule trofoblastiche da una paziente deceduta in seguito ad eclampsia (Riprodotta per cortese concessione del Prof. H.D. Attwood).

### **Anomalie istopatologiche della placenta nella pre-eclampsia**

Numerosi studi hanno messo in relazione la presenza di anomalie istopatologiche a livello placentare con una tendenza alla pre-eclampsia. Queste alterazioni sono costituite da infarti multipli sulla superficie placentare, necrosi fibrinoide delle arterie spirali, accumulo di cellule schiumose infarcite di grassi nell'intima delle pareti vasali, iperplasia e occasionalmente infiltrazione da parte di cellule mononucleate delle arterie spirali, accumulo di linfociti perivascolari e a volte trombi occludenti (Figure 4.3 e 4.4; Zeek e Assali, 1950; Emmrich e coll., 1975; Fox e Elston, 1978). Fra le altre alterazioni che si verificano nella placenta nella pre-eclampsia (Fox e Elston,

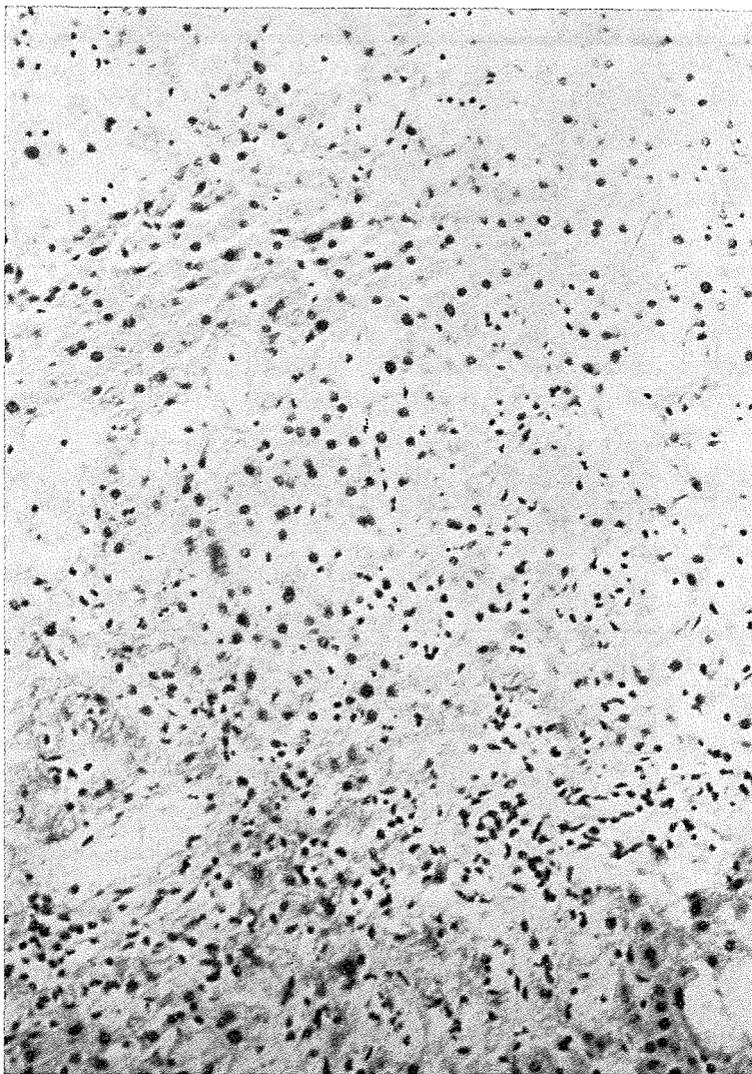


Fig. 4.3. - Quadro istologico epatico in una paziente deceduta in seguito a tossiemia, eclamptica. Da notare la marcata necrosi epatocellulare e l'infiltrato cellulare infiammatorio.

1978) si possono ricordare una proliferazione citotrofoblastica, un ispessimento della membrana basale trofoblastica, una ipovascolarizzazione dei villi in circa il 20 % delle placenti, come pure una endoarterite obliterante delle arterie staminali del feto (osservata in

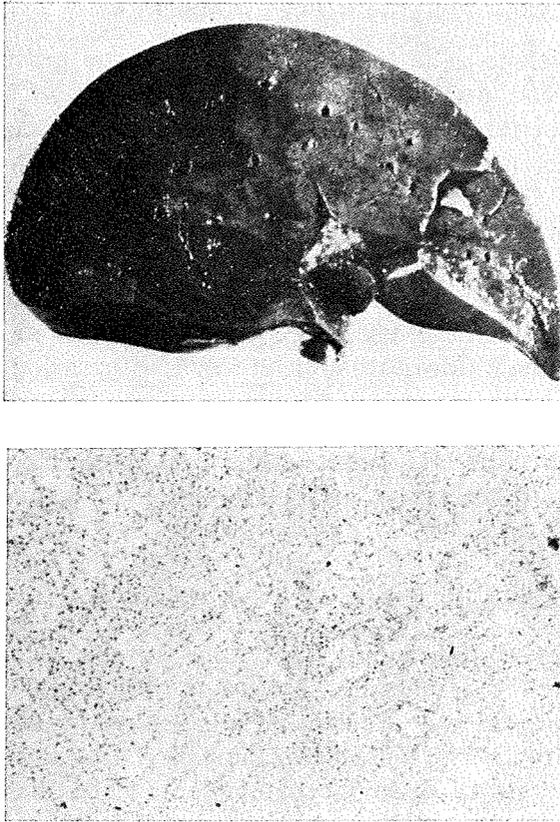


Fig. 4.4. - *a)* Fegato da una paziente deceduta in seguito a pre-eclampsia. Da notare la massiva necrosi del tessuto; *b)* Sezione istologica dello stesso organo. Da notare la distruzione « a chiazze » delle cellule parenchimali.

circa un terzo delle placente ottenute da soggetti pre-eclamptici). L'osservazione ultrastrutturale conferma la presenza di iperplasia del citotrofoblasto dei villi e di un ispessimento della membrana basale trofoblastica, come pure una dilatazione del reticolo endoplasmico rugoso sinciziale e una diminuzione della attività secretoria del trofoblasto. Il rapporto esistente fra queste alterazioni morfologiche e la etiologia della pre-eclampsia è del tutto sconosciuto ed è ugualmente plausibile che queste modificazioni siano l'effetto piuttosto che la causa del processo pre-eclamptico.

### **Ruolo dell'ischemia placentare nella etiologia della pre-eclampsia**

Una costrizione delle arterie uterine in cagne gravide dà origine a un quadro non dissimile dalla pre-eclampsia, con ipertensione e proteinuria. Col termine della gravidanza la sintomatologia scompare immediatamente (Hodari, 1967). Questo fenomeno ricorda gli esperimenti di Goldblatt sulla costrizione dell'arteria renale, e suggerirebbe che l'unità fetoplacentare può reagire a modificazioni dell'apporto sanguigno liberando sostanze vasoattive. Nelle pazienti affette da pre-eclampsia, il flusso ematico placentare è ridotto in modo considerevole (Browne e Veal, 1953), in alcuni casi di circa la metà rispetto al normale (Morris e coll., 1955). L'osservazione che il flusso ematico nelle arterie uterine dei soggetti primigravidi è considerevolmente inferiore rispetto alle gravidanze successive (Becker, 1948) è consistente con il fatto che la pre-eclampsia è essenzialmente una patologia delle primigravide.

### **Evidenza di differenze antigeniche fra madre e feto**

Come discusso sopra, nidi di cellule trofoblastiche raggiungono facilmente il circolo materno. Inoltre, Levanon e Rossetini (1968) hanno trovato evidenza di antigeni placentari in circolo sia nella gravidanza normale che nella pre-eclampsia. La quantità di materiale antigenico liberato dipenderà evidentemente dalla massa fetoplacentare, come pure da possibili condizioni patologiche che interessino in particolare il trofoblasto.

I possibili aspetti qualitativi di differenze antigeniche fra madre e feto possono essere così riassunti.

#### *Incompatibilità di gruppo sanguigno*

È stato dimostrato che la pre-eclampsia può essere associata a una aumentata incidenza sia di gruppo 0 sia di gruppo A, ma i dati a questo proposito sono contraddittori (Pike e Dickins, 1954; Dickins e coll., 1956; Harlap e Davies, 1974).

#### *Antigeni di istocompatibilità*

Il feto e il trofoblasto esprimono antigeni paterni di istocompatibilità (HLA) non condivisi dalla madre. Il 99 % dei feti sono

incompatibili con la madre quando vengano tipizzati per l'HLA (Terasaki e coll., 1970). Tuttavia non vi sono evidenze che il grado di incompatibilità HLA nei soggetti pre-eclamptici sia diverso dalle gravidanze normali (Bodmer, 1975; Scott, 1976; Tiilikainen, 1971). Si deve perciò concludere che la pre-eclampsia non è un quadro patologico associato all'HLA. L'aumentata incidenza, ben accertata, di pre-eclampsia in alcune famiglie o in alcuni gruppi razziali non sembrerebbe da porsi in relazione a meccanismi controllati dai geni di istocompatibilità.

### *Sesso del feto*

La presenza di un cromosoma Y in un feto maschio è associata con una aumentata stimolazione antigenica. Toivanen e Hirvonen (1970) hanno osservato una incidenza aumentata di pre-eclampsia nelle madri il cui feto era di sesso maschile (con un rapporto maschio-femmina di 1,71:1 in 84 casi di pre-eclampsia grave). Tuttavia questa osservazione non è stata confermata da altri autori (Scott, 1976). Si può osservare in questo contesto che soggetti di sesso femminile trapiantati con un rene da un soggetto maschio hanno prognosi migliore (Oliver, 1974).

### **Interazione antigene-anticorpo nella etiologia della pre-eclampsia**

Numerosi studi hanno suggerito che interazioni antigene-anticorpo possano costituire un antecedente necessario per lo sviluppo della pre-eclampsia. Una possibile evidenza in favore di questa ipotesi è costituita dall'induzione sperimentale di una sindrome pre-eclampsia-simile in seguito alla iniezione in ratti di tessuto trofoblastico emulsificato in adiuvante completo di Freund (Irin e coll., 1967). Un esame immunologico della placenta stessa rileva diverse alterazioni che potrebbero essere interpretate essere il risultato di un insulto di tipo immune. In realtà è stato suggerito che le modificazioni a livello vascolare della placenta nella pre-eclampsia non siano dissimili da quelle osservate in trapianti renali andati incontro a rigetto (Robertson e coll., 1975). Similmente la deposizione di immunoglobuline (Kitzmilller e Bernischke, 1973), di complemento (C3-C4) (Kitzmilller e Bernischke, 1973; Faulk e coll., 1973) e di fibrinogeno nella parete dei vasi sanguigni placentari è stata interpretata come un'indicazione di

un processo di rigetto da parte del sistema immunitario materno.

Interesse particolare in rapporto a questo problema rivestono le alterazioni che si riscontrano a livello renale in soggetti con pre-eclampsia. I depositi subendoteliali costituiscono le lesioni più caratteristiche nella pre-eclampsia (Thomson e coll., 1972). Si possono dimostrare complemento, IgM e IgG a livello glomerulare in donne con pre-eclampsia, e sembrerebbe esserci correlazione fra la presenza di questo tipo di depositi e la gravità della malattia (Petrucco e coll., 1974; Tribe e coll., 1979). Tali alterazioni sono consistenti con l'ipotesi di una deposizione di complessi immuni a livello renale. Sono stati dimostrati anticorpi reagenti con costituenti placentari e crossreatanti col rene, inclusa la membrana basale (Boss, 1965).

Lo studio a livello del sangue periferico non offre evidenze conclusive di una reazione di tipo immunologico (Tabella 4.1). Le alterazioni descritte nella pre-eclampsia includono una depressione delle IgG e delle IgD (Studd, 1971); queste modificazioni si possono verificare nella sindrome nefrotica e sono associate alla proteinuria concomitante. I lavori che indicavano che durante la gravidanza (Masson e coll., 1977) e nella pre-eclampsia (Thomson e coll., 1976; Stirrat e coll., 1978) sono presenti livelli elevati di complessi immuni, non sono stati confermati (Knox e coll. 1978).

Fra gli altri componenti serici che potrebbero giocare un ruolo in questo tipo di processo immunologico si possono ricordare i livelli aumentati di sieromucoide che è stato riportato essere immunosoppressivo (Jenkins e coll., 1973; Good, 1974).

## **Presensibilizzazione materna e pre-eclampsia**

### *Sensibilizzazione ad antigeni spermatici*

La pre-eclampsia si presenta più facilmente in quei soggetti caratterizzati da una esposizione minima a sperma prima della gravidanza (Marti e Hermann, 1977). Questo spiegherebbe l'incidenza relativamente elevata di pre-eclampsia nelle adolescenti gravide. Questo fenomeno è messo bene in luce da un caso clinico descritto da Need (1975) in cui la pre-eclampsia è comparsa solo con un secondo marito che era HLA incompatibile e non col primo marito che era HLA compatibile. Inoltre Need (1975) ha dimostrato che in 47 multipare che avevano sviluppato una pre-eclampsia grave vi era

**Tab. 4.1** Fattori serici nella pre-eclampsia grave (da Need J. A., Scott J. S., e Jenkins, D. M. 1979) In « Iperensione in gravidanza » p. 29. Curato da I. Bomar, I. Mc Gillyvray e M. Sumonds. MTP Press. Lancaster

	Pre-eclampsia	Gravidanza normale	Nulligravida	Commento
PHA con il siero della paziente cpm $\times 10^3 \pm$ SD	55 $\pm$ 58	93 $\pm$ 73	248 $\pm$ 249	Depressione significativa rispetto alla gravidanza normale (p < 0.01)
PHA in assenza di siero materno cpm $\times 10^3 \pm$ SD	70 $\pm$ 69	128 $\pm$ 96	185 $\pm$ 77	Depressione significativa rispetto alla gravidanza normale (p < 0.01)
Sieromucoide materna m % $\pm$ SD	19 $\pm$ 9	14 $\pm$ 5	14 $\pm$ 5	Aumento significativo (p < 0.0025)
IgA seriche materne mg % $\pm$ SD	223 $\pm$ 116	118 $\pm$ 128	156 $\pm$ 123	Nessuna differenza significativa
IgM seriche materne mg % $\pm$ SD	201 $\pm$ 86	229 $\pm$ 92	209 $\pm$ 132	Depressione significativa rispetto alla gravidanza normale (p < 0.005)
IgG seriche materne mg % $\pm$ SD	1075 $\pm$ 689	1319 $\pm$ 717	919 $\pm$ 329	Depressione significativa rispetto alla gravidanza normale (p < 0.05)
IgD seriche materne mg % $\pm$ SD	66 $\pm$ 55	92 $\pm$ 100	85 $\pm$ 82	Nessuna differenza significativa
Risposta materna ai linfociti del cordone (MLR a una via)	1.06 $\pm$ 0.79	1.21 $\pm$ 0.79	158 $\pm$ 0.81	Non significativo rispetto alla gravidanza normale. Depressione significativa rispetto alle nulligravide (p < 0.02)
Anticorpi HLA	Assenti	Presenti nel 10% dei pazienti		Differenza significativa

un'incidenza di gravidanze e paternità diversa del 19 % contro un 2 % in un gruppo di controllo.

### *Precedenti trasfusioni di sangue*

Si può indurre una sensibilizzazione a vari antigeni umani (inclusi gli HLA) in seguito a trasfusioni di sangue e si è dimostrato che questo ha un effetto protettivo, diminuendo l'incidenza di pre-eclampsia (Feeney e coll., 1977).

### *Fattori Gm e Inv*

I fattori Gm e Inv sono determinati allotipici presenti rispettivamente sulle catene pesanti e leggere delle immunoglobuline umane e poiché questi fattori nel feto possono essere diversi da quelli materni, essi potrebbero stimolare una risposta immune. Tuttavia non si sono verificate alterazioni specifiche nella reattività ai fattori Gm e Inv pre-eclampsia (Tiilikainen, 1971).

Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che la presenza di sensibilizzazione della madre nei confronti di antigeni di tipo umano (di istocompatibilità o altri) determina una ridotta incidenza di pre-eclampsia. Questa osservazione è in accordo con i dati che dimostrano che in genere la pre-eclampsia è un quadro clinico riscontrato nella prima gravidanza. Il fatto che la pre-eclampsia sia in diminuzione in diversi paesi occidentali potrebbe anche essere dovuto al fatto che l'uso diffuso di contraccettivi ha portato a una più lunga esposizione ad antigeni di tipo umano prima del concepimento. Tuttavia l'esatto sistema antigenico responsabile per questo tipo di sensibilizzazione non è stato identificato: si può affermare che non sono in gioco antigeni di gruppo sanguigno, antigeni di istocompatibilità o fattori Gm e Inv.

### **Evidenze di una ridotta reattività immunologica materna nella pre-eclampsia**

Nelle pazienti con pre-eclampsia vi è una ridotta reattività dei linfociti alla PHA (Birkeland e Kristoffersen, 1977; Scott e coll., 1978). La capacità di produrre anticorpi nei confronti degli HLA di tipo paterno è stata trovata normale da Curzen e coll. (1973), ma non

da Jenkins e coll. (1977) che hanno osservato che si producono meno frequentemente anticorpi anti-HLA nelle pazienti con gestosi.

L'ipotesi (Birkeland e Kristoffersen, 1977; Fox e Elston, 1978) che una iporesponsività materna nei confronti di antigeni fetali o di cellule linfoidi fetali possa essere messa in relazione alla etiologia della pre-eclampsia, riveste interesse particolare.

**Tab. 4.2** L'etiologia della pre-eclampsia

Anomalia	Fattori predisponenti	Possibili meccanismi
Aumento della massa fetoplacentare	Es. gravidanze multiple, idrope fetale, diabete, mola idatiforme	Aumento del tessuto trofoblastico nelle vene uterine e nei capillari polmonari
Patologia placentare	Es. « necrosi fibrinoide », ispessimento delle membrane basali, endoarterite obliterante, trombi occludenti ecc.	Diminuzione dell'apporto di sangue alla placenta e al feto.
Differenze antigeniche fra madre e feto	Incompatibilità di gruppo sanguigno; antigeni di istocompatibilità; antigeni legati al cromosoma Y; altri antigeni fetali	Possibile processo di rigetto di un feto antigenicamente « estraneo »
Iperattività immune materna contro antigeni di tipo fetale	Es. immunoglobuline (?), produzione di complessi immuni	Deposizione di complessi immuni a livello renale e placentare, dando luogo a proteinuria e ipertensione.
Ipoattività immune materna	Mancanza di esposizione, precedentemente alla gravidanza, ad antigeni umani specifici in seguito, ad esempio, a gravidanze precedenti, antigeni dello sperma o trasfusione sanguigne	Ridotta reattività a tessuti placentari fetali.

## Conclusioni

Benché l'etiologia della pre-eclampsia sia indubbiamente multifattoriale, è possibile speculare che il risultato ultimo sia costituito da un restringimento delle arterie uterine che a sua volta dà inizio a una concatenazione di reazioni il cui risultato ultimo è la sintomatologia della pre-eclampsia, cioè ipertensione, proteinuria ed edema. Benché non si possano trarre conclusioni definitive, è possibile che un difetto intrinseco della capacità materna di risposta immunologi-

ca possa dare origine a una risposta difettiva nei confronti di antigeni legati al trofoblasto. Ciò potrebbe facilitare l'invasione di cellule trofoblastiche nei vasi materni, il che conduce a fenomeni immunologici secondari, quali la deposizione di immunoglobuline, la liberazione di complessi immuni, ecc., come pure all'inizio di coagulazione intravascolare locale e disseminata, che comprometterebbe ulteriormente l'afflusso di sangue all'unità placentare. Si può proporre che questo sia in realtà il meccanismo che porta a ischemia della placenta e quindi allo scatenamento delle alterazioni ipertensive (Tabella 4.2). Tuttavia l'etiologia della preeclampsia rimane un affascinante oggetto di studio su cui l'ultima parola non è ancora stata detta.

## **MALATTIA EMOLITICA DEL NEONATO (HDN)**

### *Incompatibilità Rh*

Levine e Stetson sono stati i primi nel 1939 a suggerire che l'anemia e l'ittero di alcuni neonati fossero dovuti a una incompatibilità sanguigna feto-materna, anche se la presenza degli anticorpi cosiddetti « incompleti » non era stata ancora scoperta (Fig. 4.5). Da allora la base immunologica della incompatibilità Rh è stata stabilita con certezza e sono state messe a punto metodiche per eliminare quasi completamente la malattia emolitica che ha origine da questo tipo di incompatibilità.

L'immunizzazione di una donna gravida rhesus-negativa avviene in seguito a passaggio transplacentare di cellule rhesus-positive dal feto. È probabile che passino eritrociti nel circolo materno durante il parto o in seguito a trauma fisico inclusa la manipolazione dell'utero; da qui il rischio di aumentata gravità del quadro con l'aumentare della parità.

La responsività immunitaria è evidentemente sotto controllo genetico ed è soggetta a grande variabilità biologica. Ciò comporta che alcuni individui rispondono rapidamente con titoli elevati, mentre altri danno origine a risposte meno vivaci. È ben noto che alcuni volontari sani maschi non rispondono a esposizioni multiple a cellule rhesus-positive.

La facilità con cui una donna Rh negativa produrrà anticorpi nei confronti di un feto Rh positivo dipende da vari fattori, fra cui ricordiamo:

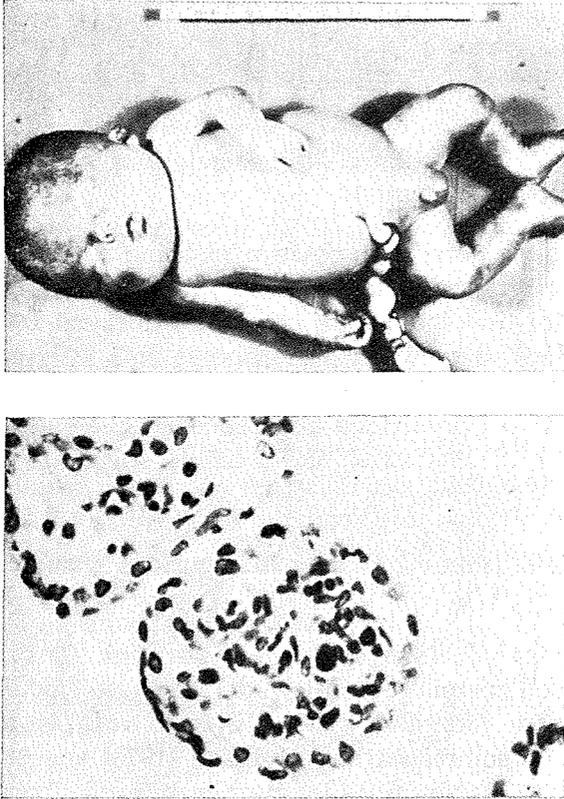


Fig. 4.5. - *a*) Idrope fetale (eritroblastosi fetale) dovuta ad incompatibilità Rh. Da notare il marcato edema dei tessuti; *b*) Placenta da un soggetto con idrope fetale, caratterizzata da proliferazione normoblastica.

*a*) il numero di emazie che entrano nel ciclo materno: è stato dimostrato in volontari maschi che le alte dosi di globuli rossi Rh positivi hanno maggiori probabilità di essere immunogeniche rispetto a piccole dosi (Mollison, 1973);

*b*) la risposta immune di un individuo è soggetta a grande variabilità biologica e alcuni soggetti rispondono molto più di altri alla stessa dose immunogenica di emazie;

*c*) la malattia emolitica alla prima gravidanza compare più facilmente se vi è stata immunizzazione ad esempio in seguito a

trasfusione sanguigna, a manipolazione dell'utero durante la gravidanza, ecc.;

d) la presenza di incompatibilità ABO dà luogo a una malattia di minor gravità.

### *Natura della risposta immune*

Benché cellule fetali Rh positive elicito anticorpi diversi con specificità di vario tipo in un soggetto Rh negativo, gli anticorpi più specifici sono di tipo IgG diretti contro gli antigeni D. Le sottoclassi immunoglobuliniche predominanti sono le IgG<sub>1</sub> e le IgG<sub>3</sub> (Mollison, 1973). Gli anticorpi anti-D non legano il complemento in vitro e si ritiene che in vivo l'emolisi sia conseguenza della fagocitosi da parte dei macrofagi e di sequestrazione a livello splenico.

### **Prevenzione della immunizzazione in seguito a trasfusione di sangue Rh<sup>+</sup>**

Sin dalla introduzione all'inizio degli anni '60 di un mezzo di prevenzione dell'anemia emolitica del neonato mediante antisieri anti-D, un grande sforzo di ricerca è stato volto a determinare la dose ottimale da somministrare. Mollison (1973) suggerisce che siano necessari al fine di prevenire l'immunizzazione 10-25 ug di IgG anti-D per ogni ml di sangue Rh<sup>+</sup>.

Il meccanismo di azione dell'antisiero è lungi dall'esser stato chiarito. Diverse teorie sono state proposte per spiegare il fenomeno, fra cui una rapida distruzione delle emazie fetali da parte dell'anticorpo trasferito, una soppressione della risposta immune dell'ospite da parte dell'anticorpo somministrato come pure un mascheramento degli antigeni dei globuli rossi, il che li renderebbe non antigenici. Qualunque sia il meccanismo coinvolto, la somministrazione dell'anticorpo deve essere pronta e in dosi adeguate. La Tabella 4.3 (pag. 94-95) riassume le modalità di uso clinico delle gammaglobuline nell'incompatibilità rhesus e in altre condizioni cliniche; ulteriori dettagli concernenti l'oggetto di questa discussione si possono trovare in numerose revisioni critiche, fra cui ricordiamo quella di Mollison (1973), quella di Beal (1979) e quella di Davey (1979).

### Malattia emolitica dovuta a incompatibilità ABO

I primi casi di malattia emolitica dovuta ad incompatibilità ABO sono stati documentati quaranta anni fa. In particolare le madri di gruppo O facilmente possono produrre anticorpi immuni (di tipo IgG) diretti contro i gruppi sanguigni A e B, dando così luogo ad una malattia emolitica. Si può osservare un grado leggero di anemia e di ittero, che potrebbero essere da attribuire ad incompatibilità ABO, in

$\frac{1}{30} - \frac{1}{150}$  nascite; tuttavia un quadro patologico di gravità suffi-

ciente da meritare terapia si trova solo in  $\frac{1}{3000}$  nascite, forse a causa

del fatto che gli antigeni A e B sono espressi meno bene alla nascita di quanto non lo siano successivamente, e ciò è particolarmente vero nei nati prematuri. Come si verifica nella incompatibilità Rh, l'incompatibilità ABO si presenta con maggior facilità nelle gravidanze successive alla prima e ha origine dalle stesse cause, in particolare il passaggio transplacentare di emazie fetali durante il parto e, in grado minore, durante la gravidanza stessa.

### Anticorpi anti-Lewis

Gli anticorpi anti-Lewis sono molto comuni in seguito a gravidanza e si possono mettere in evidenza nel 70 % dei soggetti gravidi (Perkins, 1970). Gli anticorpi anti-Lewis non danno origine a un quadro di malattia emolitica del neonato e ciò è in parte da attribuire al fatto che l'antigene di gruppo sanguigno Lewis non costituisce un componente intrinseco della membrana del globulo rosso, ma viene assorbito dal plasma. Le emazie fetali non possiedono la stessa capacità di quelle di soggetti adulti di adsorbire gli antigeni Lewis. Perciò, benché possano essere presenti anticorpi di tipo IgG anti-Lewis, il passaggio di questi anticorpi attraverso la placenta non dà luogo ad emolisi. Gli antigeni Lewis diventano espressi più debolmente in gravidanza e il fenotipo Le ( $a^- b^+$ ) può venir tipizzato come Le ( $a^- b^-$ ) durante la gravidanza; ciò potrebbe essere da porre in relazione a una riduzione delle Lewis transferasi causata dagli ormoni steroidei (Mollison, 1973).

**Tab. 4.3** Immunizzazione passiva con immunoglobuline umane (gammaglobuline) (Riprodotta per concessione dei Commonwealth Serum Laboratories, Malbourn, 1979)

Tipo di immunoglobulina	Patologia	Indicazioni	Dosaggio raccomandato per via intramuscolare <sup>1</sup>
Immunoglobuline normali (umane)	Ipo o agammaglobulinemia	Per la prevenzione di infezioni ricorrenti	0,6-0,9 ml/Kg di peso corporeo seguiti da una dose simile 7-10 giorni più tardi. 0,6 ml/Kg ogni 4 settimane per il mantenimento
	Epatite A	Contatti stretti con soggetti infetti o viaggi in zone endemiche	<b>Peso (Kg) Profilassi a breve termine (fino a 6 settimane a 5 mesi)</b> < 25      0,5      1,0 25-50    1,0      2,5 < 50      2,0      5,0
	Morbillo	Soggetti a rischio in cui sia desiderabile attenuare o sopprimere la malattia	Prevenzione — 0,2 ml/Kg Attenuazione — 0,05 ml/Kg
	Poliomielite	Soggetti esposti non immuni	0,3 ml/Kg
	Varicella <sup>2</sup>	Attenuazione della malattia in casi particolari	0,4-1,0 ml/Kg
Immunoglobuline contro il virus del vaiolo vaccino	Vaiolo vaccino	Prevenzione e trattamento delle complicanze della vaccinazione antivaiolosa	<b>6 mesi 6 mesi- 7-14 7-19</b> <b>6 anni 6 anni anni</b> Prevenzione    4 ml    6 ml    8 ml    12 ml Trattamento    8 ml    12 ml    16 ml    20 ml
	Vaiolo	Profilassi in soggetti a rischio non immuni	<b>Giorni dopo l'esposizione Dose (ml/Kg peso)</b> 1-4      0,2 5-8      0,4 9-12     0,6
Immunoglobuline antitetaniche (umane)	Tetano	Profilassi passiva	250-500 iu

Tab. 4.3 (continua)

Tipo di immunoglobulina	Patologia	Indicazioni	Dosaggio raccomandato per via intramuscolare
Immunoglobuline antitetaniche (umane) per uso endovenoso	Tetano	Terapia della malattia	4000 iu
Immunoglobuline anti-Rh (D) (umane)	Malattia emolitica (Rh)	Prevenzione della sensibilizzazione all'antigene Rh (D)	1) 125 ng (1 ml) data alla madre Rh (D) negativa entro 72h dal parto di un nato Rh (D) positivo 2) Per sanguinamenti transplacentari o per trasfusioni di più di 10 ml di emazie impacchettate incompatibili; la dose va calcolata sulla base di 25 ng per ogni ml di globuli rossi
Immunoglobuline anti-zoster (umane)	Varicella/zoster	Prevenzione della varicella/zoster quando questa possa mettere in pericolo la vita	<b>Età/anni</b> <b>Dose (ml)</b> <sup>3</sup> 0-5                2 6-12              4 adulti            6
Immunoglobuline anti epatite	Epatite B	Esposizione accidentale (per puntura) a HBsAg	0.06 ml/Kg
Immunoglobuline antidifteriche	Difterite	Per soggetti a rischio, non immuni, che non possono essere mantenuti sotto stretta sorveglianza per 5-7 giorni	250 iu
Immunoglobuline anti-rabbia	Rabbia	Per la profilassi dopo esposizione (in seguito con la prima dose del vaccino)	20 iu/Kg

<sup>1</sup> Tutte le immunoglobuline vanno somministrate per via intramuscolare eccetto le preparazioni di immunoglobuline normali (umane, endovenose), che sono utilizzabili quando si ponga l'indicazione di somministrare dosi grandi o ripetute di immunoglobuline

<sup>2</sup> Vedi anche Immunoglobuline anti-zoster (umane)

<sup>3</sup> Raccomandazione concordata; sono ancora in corso di raccolta i dati di efficacia

*Rosolia.* Le immunoglobuline normali (umane) non prevencono la viremia in soggetti esposti suscettibili, su di esse, perciò, non è possibile fare affidamento per la prevenzione delle malformazioni congenite da rosolia, quando somministrate durante il primo trimestre di gravidanza

## **ANTICORPI ANTI LEUCOCITI IN GRAVIDANZA**

In diversi casi le gravidanze multiple danno luogo alla formazione di anticorpi diretti contro gli antigeni di istocompatibilità del feto. Questo tipo di anticorpi viene di regola osservato solo debolmente durante la prima gravidanza e diventa più evidente con le gravidanze successive.

Gli antigeni di istocompatibilità (HLA) si sviluppano presto durante la vita fetale e sono stati dimostrati entro circa il 35° giorno di gestazione. La maggior parte dei tessuti, con l'eccezione dei globuli rossi maturi, esprimono antigeni di istocompatibilità a livello della membrana cellulare. Si possono evidenziare anticorpi linfocitotossici durante le fasi precoci della gravidanza e vi è in genere una correlazione fra il numero di gravidanze e il titolo anticorpale. Per ulteriori informazioni riguardo la struttura e i componenti del sistema di istocompatibilità si rinvia il lettore alla revisione di Festenstein e Demat (1978).

L'immunizzazione della madre nei confronti di antigeni di istocompatibilità ha luogo in seguito al passaggio transplacentare di piccoli numeri di leucociti e forse di emazie immature; è ragionevole ritenere che in seguito a modesti sanguinamenti feto-materni, un numero sufficiente di globuli bianchi possa penetrare nel circolo materno. Diversi studi hanno potuto dimostrare un trasferimento di leucociti utilizzando come marcatore il cromosoma Y (Walkanowska e coll., 1969), e inoltre sono stati identificati nel circolo materno entro due ore globuli bianchi fluorescinati trasferiti nella cavità peritoneale del feto (Desai e Creger, 1963; Desai e coll., 1966).

Qualunque sia il significato della presenza di anticorpi anti HLA, non vi sono evidenze definitive che titoli elevati di questi anticorpi possano essere causa di patologia al feto. L'incidenza di anomalie congenite o di aborti spontanei non è aumentata in questi casi (Harris e Lordon, 1976), mentre è stata riportata una aumentata incidenza di neonati maschi in pazienti con anticorpi anti HLA (Johansen e coll., 1974).

## **IL TRAPIANTO RENALE IN GRAVIDANZA**

La gravidanza in un paziente portatore di un trapianto renale presenta problemi specifici. Dal punto di vista materno, si è in

presenza di un rischio aumentato di infezioni batteriche e virali secondarie alla terapia immunosoppressiva, come pure di altre complicanze fra cui l'ostruzione del travaglio da parte del trapianto renale, la pre-eclampsia, il rigetto del rene e morte in seguito a sepsi o ad accidenti vascolari cerebrali (Perry e coll., 1976). Deve anche essere tenuto presente il pericolo teorico legato agli effetti degli agenti immunosoppressivi (teratogeni) sul feto. I neonati di pazienti con trapianti renali presentano un'incidenza aumentata di peso basso alla nascita, di stenosi polmonare congenita e di insufficienza surrenalica transitoria durante il periodo neonatale.

Benché in generale la gravidanza debba essere evitata nelle pazienti con trapianto renale, è interessante notare che nuove modalità terapeutiche potrebbero essere particolarmente utili nel trattamento dei fenomeni di rigetto in gravidanza. In particolare la plasmaferesi si può rivelare efficace nel prevenire non solo una minaccia di rigetto ma anche la pre-eclampsia associata.

## **LA BASE IMMUNOLOGICA DEL RAPPORTO FRA I SESSI ALLA NASCITA**

Si è postulato da diversi autori che la paziente gravida può riconoscere il feto maschio e reagire di conseguenza. Il rapporto fra i sessi alla nascita è di 1.09 (maschio:femmina = 1.09:1,00), mentre il rapporto osservato nei feti ottenuti in seguito ad aborto terapeutico è di 1,65. Negli animali da esperimento è stata documentata la presenza di antigeni associati al cromosoma Y e nell'uomo i trapianti renali da soggetti maschi a recettori femmine sopravvivono meglio di quanto non facciano i trapianti da femmina a femmina (Oliver, 1974), in particolare in donne multipare.

Una incidenza aumentata di feti maschi si associa a diverse condizioni patologiche, fra cui l'emorragia accidentale e antepartum (Rhodes, 1965) e la pre-eclampsia (Tabella 4.4). Si è riscontrato un rapporto di 1,29 nelle primipare affette da pre-eclampsia e rapporti ancora più alti (1,71) si sono osservati in quei pazienti in cui la tossiemia veniva classificata come grave (Salzmann, 1955; Toivanen e Hirvonen, 1970).

La presenza di un cromosoma Y sembra aumentare la produzione di anticorpi diretti contro i gruppi sanguigni, come pure anticorpi anti-rhesus e anti-antigeni di istocompatibilità, in particolar modo

nelle primipare in cui questi anticorpi non si possono in genere evidenziare. Ad esempio nelle primipare con eritroblastosi il rapporto fra i sessi era di 1,74 e nelle primipare che sviluppavano anticorpi HLA il rapporto era di 1,82 (valore da compararsi alle primipare che non producevano anticorpi, in cui il rapporto era di 0,88; Johansen e coll., 1974; Scott e coll., 1977).

**Tab. 4.4** Condizioni cliniche cui è associata una modificazione del rapporto fra i sessi

Condizione	Rapporto maschi-femmine	Referenze
Gravidanza normale	1,05-1,09	Salzmann (1955); Rhodes (1965)
Aborto terapeutico	1,65	Serr e Ismajovich (1963)
Placenta previa	1,20	Rhodes (1965)
Emorragia antepartum (Cause diverse)	1,35	Rhodes (1965)
Emorragia accidentale	2,06	Rhodes (1965)
Pre-eclampsia		
Tutti i casi	1,14	Salzmann (1955)
Primipare	1,30	Salzmann (1955)
Primipare con grave tossiemia	1,71	Toivanen e Hirvonen (1970)
Primipare con gruppo sanguigno AB	1,26	Allen (1959)
Primipare Rh-negative con feto eritroblastico	1,74	Renkonen e coll. (1962); Renkonen e Timonen (1967)
Primipare con anticorpi anti-HLA	1,82	Johansen e coll. (1974)
Neoplasie trofoblastiche	ridotto (?)	Beischer e Fortune (1968); Loke (1969)

Perciò sembra difficile evitare di concludere che la presenza del cromosoma Y, o di per sé o in combinazione con altri prodotti genici, quali gruppi sanguigni, rhesus o HLA, tende ad influenzare il sistema immunitario materno e in diversi casi stimola risposte anticorpali che altrimenti non sarebbero evidenziabili.

## HERPES GESTAZIONALE

Si tratta di una malattia rara che compare in circa  $\frac{1}{3000}$  gravidanze ed è associata a lesioni cutanee non dissimili da quelle riscontrabili nella dermatite erpetiforme; il quadro clinico di regola si risolve dopo il parto (più raramente prima del travaglio). Tuttavia il quadro si può ripresentare nelle gravidanze successive, a volte con maggiore gravità (Chorzelski e coll., 1976).

Il feto può essere colpito dalla presenza di questa condizione materna in diversi modi. Si riscontra una elevata incidenza di morbidità e di mortalità fetali, aumentata suscettibilità alle infezioni durante il primo anno di vita, e la comparsa di lesioni eritematose ed edematose transitorie che si verificano dopo la nascita e di regola si risolvono entro tre-quattro settimane.

Si è postulata una base autoimmune per questo quadro clinico dato che nella zona della membrana basale si sono identificati componenti complementari. Benché Chorzelski e coll. (1976) non abbiano riscontrato alcun legame immunoglobulinico, Montemagno e coll. (1973) hanno dimostrato crossreattività tra un anticorpo di tipo IgG e frammenti liofilizzati di placenta e di cute materna. Anche la presenza di alterazioni nel neonato sembra essere consistente con l'ipotesi di un passaggio transplacentare di immunoglobuline.

Un trattamento con gonadotropina corionica umana a dosi di 5000 iu/giorno per quattro giorni si è dimostrato produrre una remissione completa delle alterazioni cutanee (Montemagno e coll., 1973). Similmente una terapia locale antipruriginosa e ACTH e corticosteroidi sono in grado di controllare la malattia (Chorzelski e coll., 1976).

Una varietà di altre dermatosi pruriginose si può presentare a tempi diversi in gravidanza (Lawley e coll., 1979). Tuttavia la base immunologica di questi quadri clinici non è stata definita con certezza.

## PATOLOGIA AUTOIMMUNE IN GRAVIDANZA

### INTRODUZIONE

L'identificazione delle malattie autoimmuni richiede una valutazione clinica accurata e specifici saggi diagnostici di laboratorio. Le manifestazioni cliniche e immunologiche delle malattie autoimmuni sono state ben riassunte in una serie di lavori monografici eccellenti (Rose e Friedman, 1976, Fudenberg et al. 1976, Turk, 1978). Nella pratica ostetrica e pediatrica, una grande varietà di entità nosologiche hanno una base immunologica ed è perciò importante aver dimestichezza con la problematica immunologica e con le tecniche disponibili in questo settore.

In generale, i vari studi di laboratorio che si possono effettuare cadono in 3 categorie:

- 1) Saggi di componenti umorali nel siero o nel plasma, quali livelli immunoglobulinici o ricerca di autoanticorpi
- 2) Saggi di immunità cellulare, quali il numero di linfociti e loro sottopopolazioni e valutazioni funzionali (Fig. 5.1)
- 3) Saggi su tessuti per localizzare e confermare un processo patologico.

La tabella 5.1 riassume le tecniche immunologiche usate più di frequente, mentre alcuni dei più comuni quadri di autoanticorpi svelati mediante immunofluorescenza sono mostrati nelle Fig. 5.2, 5.3, 5.4.

Nelle pagine successive verranno brevemente discussi quadri di

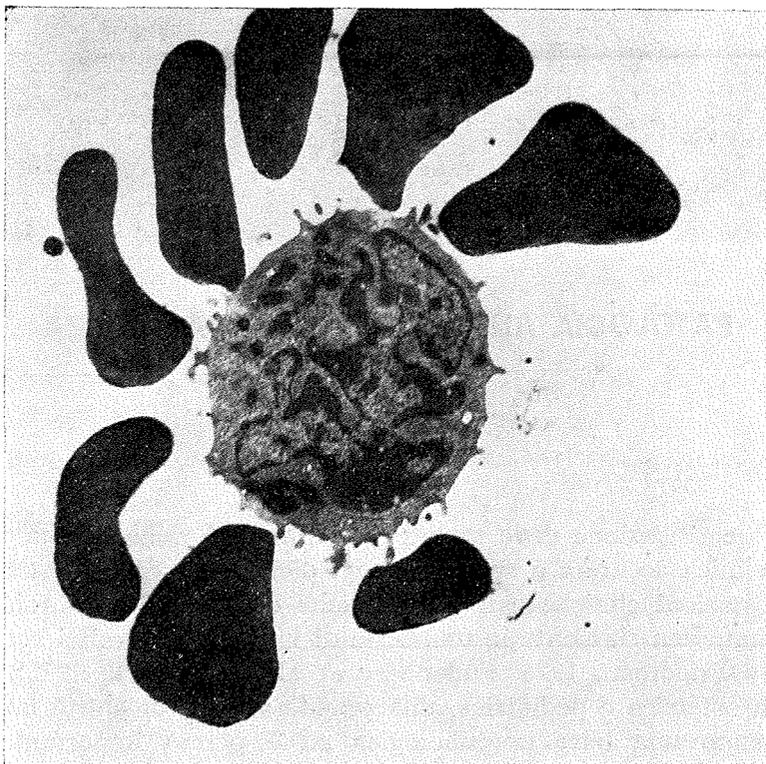


Fig. 1. - Esempio di rosetta T. Si tratta di una immagine al microscopio elettronico che mostra un linfocita T circondato da emazie di pecora. Il numero di linfociti T nel sangue periferico è di circa il 75 % del totale.

patologia autoimmune, con particolare riferimento al loro impatto su madre e feto.

### **LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (SLE)**

Il lupus può essere considerato un ottimo esempio di patologia autoimmune, caratterizzata da manifestazioni di carattere immunologico e clinico estremamente eterogenee con effetti a diversi livelli quali SNC, pelle, sistema vascolare, fegato, polmone e costituenti ematici. A fronte di questo coinvolgimento di sistemi diversi stanno fenomeni immunopatologici multipli che danno luogo a autoanticorpi contro il nucleo, gli eritrociti, le piastrine, i leucociti, la membrana

**Tab. 5.1** Riassunto dei saggi di laboratorio più comunemente utilizzati per la diagnosi di malattie su base immunologica

Saggio	Tecnica	Livelli normali	Rilevanza clinica
<i>Fattori umorali</i>			
Livelli di immunoglobuline			
IgG	Immunodiffusione radiale di gel	750-1800 mg/100 ml	Aumentate in infezioni, nella patologia epatica, nei mielomi Diminuite nello ipo o disammaglobulinemie, nella prematurità, nelle neoplasie linfoidi
IgA	Immunodiffusione radiale in gel	100- 400 mg/100 ml	Aumentate nelle infezioni perinatali, in patologia respiratoria e intestinale, nella cirrosi epatica e nei mielomi Ridotte nelle ipogammaglobulinemie
IgM	Immunodiffusione radiale di gel	40- 200 mg/100 ml	Aumentate nelle infezioni perinatali o diverse, nella cirrosi biliare, nelle epatiti, nella macroglobulinemia, nella crioglobulinemia Ridotte nelle ipogammaglobulinemia, nelle neoplasie linfoidi
IgE	RIA	250 ng/ml	Aumentate nelle condizioni allergiche, nelle infezioni parasitarie
Alterazioni qualitative delle immunoglobuline	Immunoelettroforesi in gel		Determinazione qualitativa di IgG, IgA, IgM e altre componenti seriche
Livelli di complemento			
C <sub>3</sub>	Immunodiffusione radiale o attività emolitica	80-190 mg/100 ml 20-60 mg/100 ml 11- 22 mg/100 ml	Ridotti nel SLE, nella malattia da immunocomplessi, nella malattia da siero, nella epatite cronica attiva, nella glomerulonefrite acuta, in caso di consumo associato a coagulazione ecc.
C <sub>4</sub>			
C <sub>1a</sub>			

Tab. 5.1 (continua)

Saggio	Tecnica	Livelli normali	Rilevanza clinica
Complessi immuni	C <sub>1q</sub> Raji; PEG; aggregazione piastrinica	Dipendenti dalla metodologia	Aumentati in SLE, RA, GN, stati infettivi, SBE
Autoanticorpi ANF AGPC	Immunofluorescenza Immunofluorescenza	— —	SLE, Scleroderma, RA Anemia perniciosa, tiroidite, cronica
Antitiroide	Immunofluorescenza agglutinazione con emazie tannate	—	Tiroidite cronica, malattia di Graves
Anti-cellulare muscolare liscia	Immunofluorescenza	—	Epatite cronica, attiva, epatite virale, mononucleosi infettiva, neoplasie
Anti-mitocondrio	Immunofluorescenza	—	Cirrosi biliare primaria, epatite cronica attiva
Fattore reumatoide	Agglutinazione con lattice	—	RA, miscellanea di malattie del connettivo
<i>Saggi di immunità cellulo immediata</i>			
Conta linfocitaria	Manuale o mediante coulter counter	1500-3000/mm <sup>3</sup>	Aumentata in alcuni stati febbrili, infezioni virali, leucemia linfatica Ridotta nello stress, nel SLE, nei linfomi (alcuni casi), durante terapia steroidea, nell'uremia
B cellule	Immunofluorescenza, con sieri anti-immunoglobuline, rosette (recettori per il complemento Fc)	15-30%	Aumentate nella CLL e ALL Ridotte nelle immunodeficienze primarie e da farmaci immunosoppressivi
T cellule	Rosette spontanee con emazie di montone (rosette E); fluorescenza con anticorpi specifici	55-77 %	Aumentate nei linfomi, in alcune leucemie linfatiche Ridotte nelle immunodeficienze primarie

Tab. 5.1 (continua)

Saggio	Tecnica	Livelli normali	Rilevanza clinica
<i>Saggi di funzionalità linfocitaria</i>			
T cellule	Stimolazione con PHA o Con A	—	Ridotte nelle malattie linfoproliferative nelle neoplasie avanzate, nelle immunodeficienze, da farmaci citotossici
B cellule	Stimolazione con PWM	—	
Sintesi di DNA in assenza di stimoli	Incorporazione di <sup>3</sup> H-Timidina	—	Aumentata nella gravidanza, nelle infezioni virali
Interazione cellula-cellula	MLR, saggi di citotossicità	—	Selezione di donatori compatibili
<i>Funzione e attivazione dei gafociti</i>			
numero totale dei neutrofil	Conta manuale o elettronica	3-10 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Aumento in infezioni ecc.
Numero totale dei monociti	Conta manuale o elettronica	1.1 × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	Infezioni virali
Saggi di fagocitosi	Ingestione di candida o batteri, chemiotassi, riduzione del nitrobluetrazolio, ossidazione del glucosio <sup>33</sup> C	—	Funzionalità alterata in infezioni croniche, nella malattia granulomatosa cronica
<i>Studi su campioni biotici</i>			
Localizzazione di componenti sieriche, quali immunoglobuline, fibrinogeno, complemento	Immunofluorescenza diretta o anticorpi legati a perossidasi	—	Ad esempio deposizione di complementi nei glomeruli renali nella glomerulonefrite, antiemembrana basale nella sindrome di Goodpasture membrane basali cutanee nel SLE

Abbreviazioni

ALL, leucemia linfatica acuta; AGPC, anticorpi anti-cellule parietali gastriche; ANF, fattore anti-nucleo; CAH, epatite cronica attiva; CLL, leucemia linfatica cronica; GN, glomerulonefrite; MLR, relazione linfocitaria mista; RA, artrite reumatoide; RIA, radioimmunoassay; SBE, endocardite batterica subacuta; SLE, lupus eritematoso sistemico.

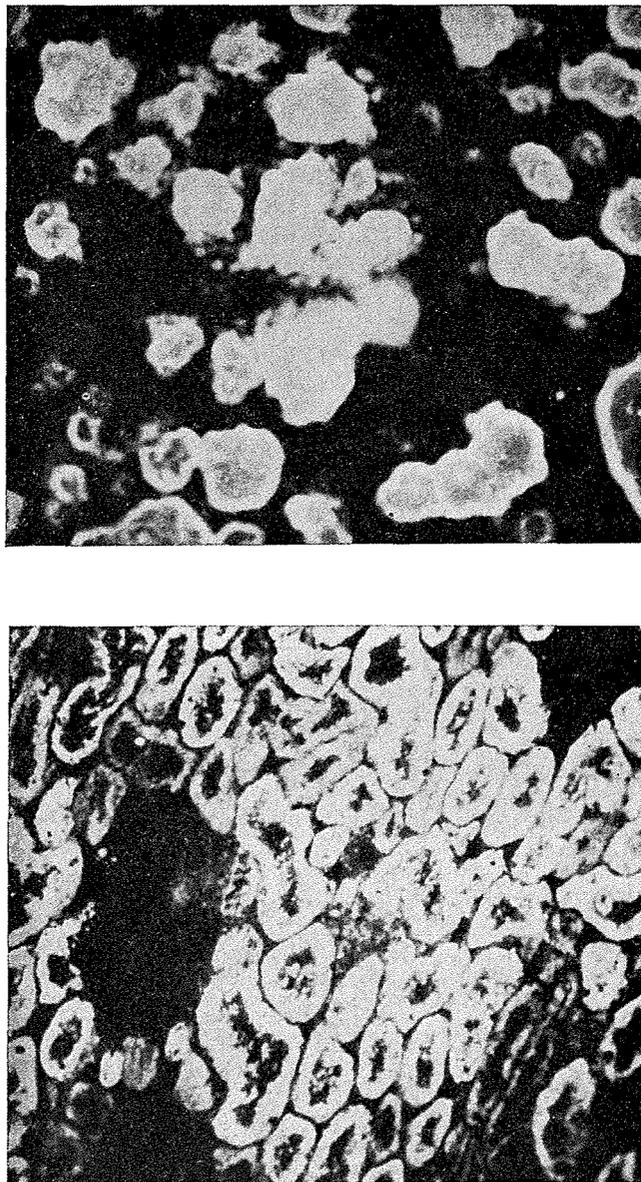
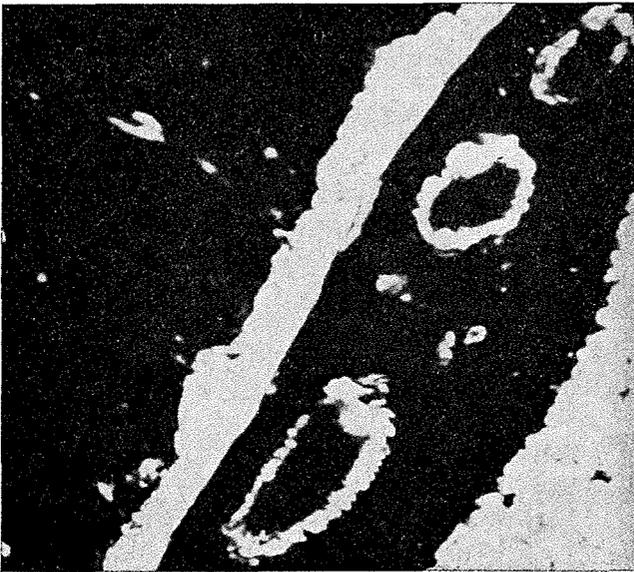
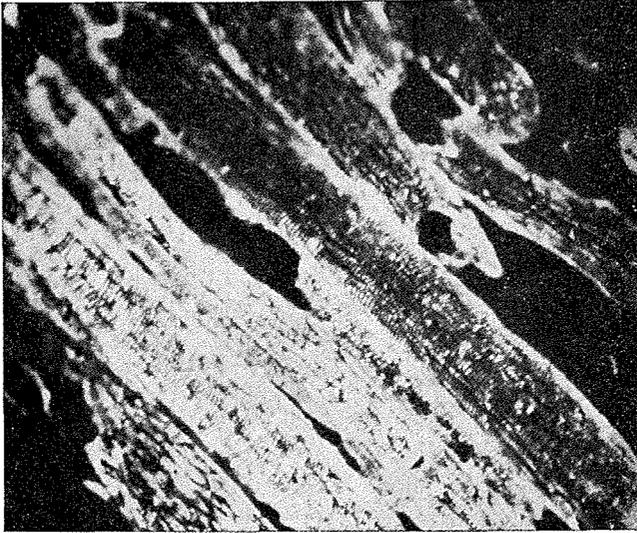


Fig. 5.3. - Esempi di autoanticorpi. *a*) Anticorpi contro la colloide tiroidea, che colora il normale tessuto ghiandolare; *b*) anticorpi anti-microsomi, che colorano le cellule renali tubulari; *c*) anticorpi contro le cellule striate da un paziente con



miastenia gravis; *d*) Anticorpi contro le cellule muscolari lisce che colorano la muscolaris mucosae e i vasi sanguigni nello stomaco di un topino. Il siero era stato ottenuto da un paziente con epatite cronica attiva.

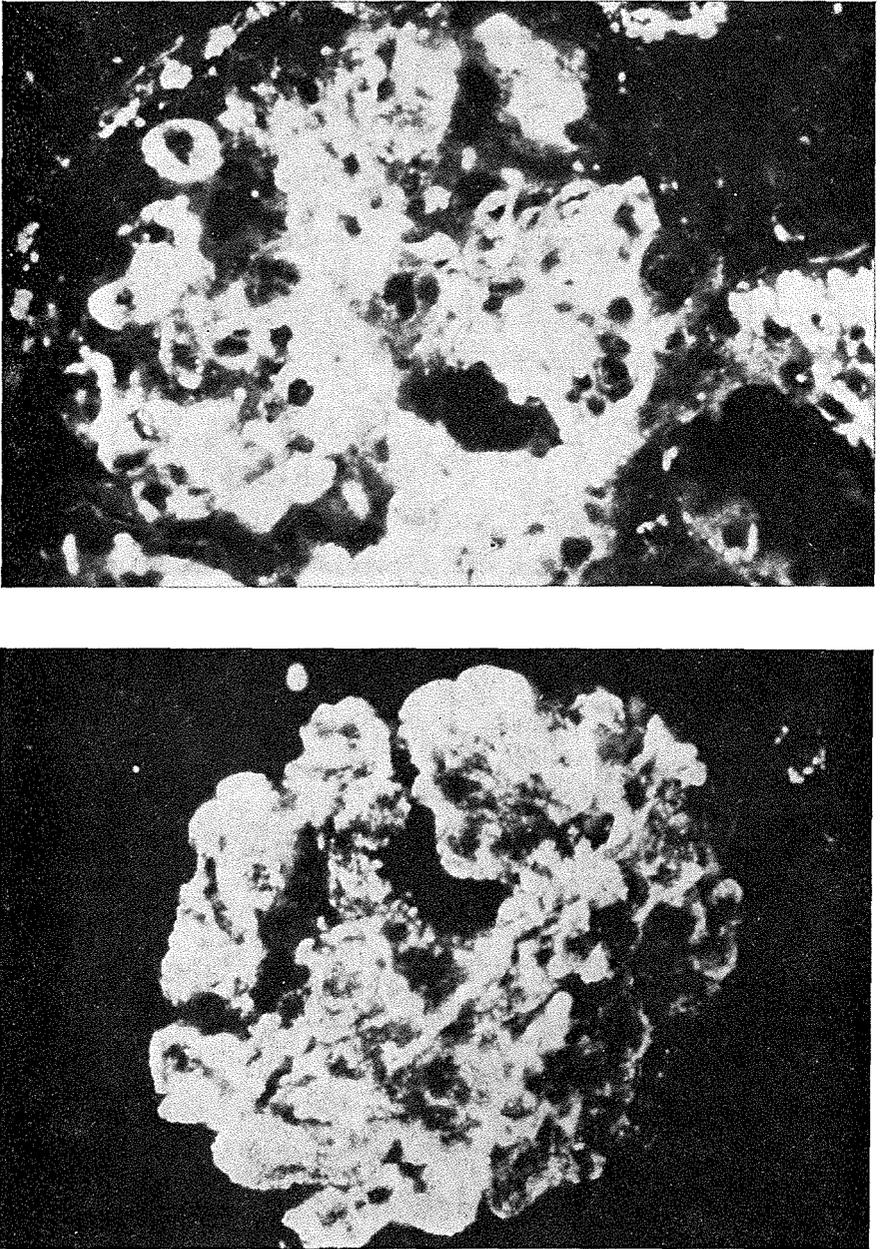


Fig. 5.4. - Colorazione con immunofluorescenza per mostrare la deposizione: *a*) di complemento e *b*) di immunoglobuline nei glomeruli di una biopsia renale.

cellulare e le immunoglobuline stesse (fattore reumatoide). Gli aspetti immunologici del SLE sono stati esaminati criticamente da diversi Autori (Fudenberg et al., 1976; Maini 1977; Cohen 1979; Scott 1979).

Clinicamente il SLE è una malattia infiammatoria cronica che colpisce soggetti di sesso femminile, in particolare durante il periodo riproduttivo. Le sue manifestazioni principali sono costituite da gonfiore e dolore alle articolazioni, eruzione cutanea a farfalla a livello del viso, come pure manifestazioni cutanee meno definite, coinvolgimento renale in genere nella forma di una glomerulonefrite proliferativa o membranosa, pleurite, pericardite, e disturbi ematologici, quali leucopenia, trombocitopenia, e una anemia emolitica con test di Coomb positivo.

La diagnosi immunologica di SLE dipende dalla dimostrazione di autoanticorpi diretti contro vari componenti tissutali (Fig. 5.2). Più comunemente, si può evidenziare un fattore antinucleare in alto titolo (1/1000 o più). Sono stati descritti vari quadri di colorazione nucleare fra i quali il più comune è costituito da una colorazione omogenea del nucleo associata ad anticorpi contro il complesso DNA-istoni. Un quadro più specifico di colorazione è di tipo periferico, caratterizzato dalla colorazione del solo contorno nucleare. Questi anticorpi reagiscono con il DNA a doppia elica (DS DNA) e sono in genere associati con malattia in fase attiva. Allo scopo di individuare questi anticorpi, sono stati messi a punto più specifici saggi radioimmunologici. A volte è possibile evidenziare un quadro di colorazione nucleare a macchie, legato ad anticorpi contro un antigene nucleare estraibile (NA) o contro molecole diverse dagli acidi nucleici (Sm). Occasionalmente vi sono nel SLE anticorpi anti-nucleolo (RNA), ma questo tipo di reattività è più comune nello scleroderma e in patologie diverse del connettivo. Si possono anche osservare anticorpi contro DNA a catena semplice (SS DNA).

Buona parte dei pazienti con SLE presentano manifestazioni ematologiche legate alla presenza di anticorpi circolanti. Il test di Coomb diretto può essere presente fino ad una incidenza del 75 % dei pazienti, ma la presenza di emolisi franca è molto meno comune. La leucopenia che si osserva comunemente è da mettersi in relazione con la presenza di anticorpi che reagiscono con la membrana cellulare. Tali anticorpi potrebbero essere responsabili per i fenomeni di opsonizzazione che sono alla base della fagocitosi dimostrabile dal fenomeno LE, costituito da neutrofili contenenti nuclei linfocitari ingeriti. Similmente, non è infrequente osservare trombocitopenia nei

pazienti con SLE, sebbene la dimostrazione di anticorpi antiplasmatici si sia dimostrata tecnicamente difficile.

La valutazione dei livelli di complemento è una utile misura di attività del processo morboso (Devoe e Taylor, 1979); livelli diminuiti di complemento (incluso C3 o C4) sono osservabili in pazienti con lupus in fase attiva.

Le evidenze che i complessi immuni giocano un ruolo importante nella patogenesi del SLE sono discusse da Maini (1977) e sono stati documentati livelli aumentati di immuno complessi nel siero. Più significativa è l'osservazione di deposizione di immuno complessi nei glomeruli renali, dimostrabile mediante immunofluorescenza su materiale biotico.

È accertata la presenza di linfocitopenia nel SLE, probabilmente da mettere in relazione con la presenza di linfocitotossine (Horatius e Messner, 1975). Gli studi sulle sottopopolazioni dei linfociti T e B in relazione al processo morboso hanno messo in luce una diminuzione delle T cellule (Michalevicz et al., 1977; Bhuyan e Malaviya, 1978). È stato osservato un aumento dell'antigene associato alle B cellule (Reinertsein et al., 1978).

I saggi di stimolazione linfocitaria con Fitoemagglutinina hanno dato risultati divergenti, discussi da Tanenbaum e Schur (1974). Più rilevanti sembrano gli studi che dimostrano depresse risposte cutanee a PPD, Candida e SK-SD (Tanenbaum e Schur, 1974).

Si può dunque concludere che il SLE è in genere accompagnato da marcate alterazioni immunitarie che possono essere evidenziate e quantizzate in laboratorio. Di queste alterazioni, la più importante clinicamente è costituita dalla presenza di autoanticorpi diretti contro materiale nucleare, accompagnati o meno da diminuiti livelli di complemento. Una diminuzione degli elementi cellulari circolanti (anemia, linfocitopenia e trombocitopenia) si può a volte associare alla comparsa di anticorpi diretti contro le cellule ematiche. È possibile dimostrare in vivo una compromissione della immunità cellulare mediante test di sensibilizzazione cutanea mentre l'evidenziazione di questo tipo di difetto *in vitro* è meno consistente. La misura della competenza immunitaria cellulo-mediata non sembra giocare un ruolo importante nella valutazione clinica del processo morboso.

## **SLE e gravidanza**

Il lupus è una malattia che colpisce primariamente soggetti giovani in età fertile. Numerose casistiche indicano o che non vi sono alterazioni di rilievo del decorso clinico durante la gravidanza o che vi possono essere miglioramenti (Donaldson e Dealvarez, 1962; Zurier, 1975; Devoe e Taylor, 1979). D'altra parte in alcuni pazienti sembra esservi un rischio di esacerbazioni in gravidanza (Garsenstein et al. 1962; Harris e Gibb, 1966). Il rischio di aggravamento durante il puerperio è stato ben accertato in particolare nelle prime 8 settimane. Garsenstein et al. (1962) valutano che il rischio di esacerbazioni nel puerperio è di 7 volte superiore rispetto a pazienti non gravide.

La mortalità materna è aumentata nel lupus, in genere a causa di complicanze renali della nefrite preesistente (Garsenstein et al., 1962). Questi pazienti presentano in genere proteinuria grave ed ipertensione con insufficienza renale. In questi casi è frequente la diagnosi errata di preeclampsia. La diagnosi differenziale si avvarrà degli alti titoli di fattore antinucleare e dei bassi livelli di complemento (C3 e C4) che differenziano la preeclampsia dal lupus che si presenti per la prima volta in gravidanza; inoltre la biopsia renale mostrerà le alterazioni caratteristiche della nefrite da lupus. Diversi autori (Friedman e Rutherford, 1956; Donaldson e Dealvarez, 1962; Morris, 1969) hanno osservato che l'aborto terapeutico non influenza le alterazioni renali.

## **Effetti sul prodotto del concepimento**

Il lupus materno può avere effetti marcati sulla morbilità e mortalità fetale. In presenza di coinvolgimento renale (Cox, 1965; Estes e Larsen, 1965; Grigor et al., 1977, 1978) si osservano aborti spontanei con aumentata frequenza (circa 20-30 per cento delle gravidanze). Circa il 30 per cento dei neonati presenta basso peso alla nascita, a causa di prematurità o ritardo della crescita intrauterina (Cox, 1965; McGee e Makoreski, 1970). La morte fetale, in particolare a gravidanza ormai avanzata, è un fenomeno ben documentato e, ad esempio, Ellis e Berenston (1952) hanno osservato 10 morti fetali e 6 neonatali in 56 gravidanze con lupus; in un'altra casistica di 191 gravidanze con SLE, si sono verificate 19 aborti e 19 morti perinatali.

A questa marcata incidenza di mortalità fetale fa riscontro un numero relativamente limitato di alterazioni franche da SLE nel neonato. La maggior parte degli autoanticorpi sono IgG, e quindi capaci di passare la placenta e potenzialmente in grado di causare danni al feto. Sono stati discussi alcuni casi di anemia emolitica nel neonato associata o meno a leucopenia e trombocitopenia (Seip 1960). Sono stati anche osservati casi sporadici di lupus discoide con classiche alterazioni cutanee a farfalla a cavallo del naso. (Epstein e Litt, 1961; Jachson, 1964; Gruveiller et al., 1970). A volte le alterazioni cutanee, assenti alla nascita, possono manifestarsi successivamente, forse in seguito a esposizione a radiazioni ultraviolette (Scott, 1977). Sono stati infine descritti numerosi casi di blocco cardiaco congenito associato a fibroelastosi subendocardica che dà luogo a scompenso, idrope e occasionalmente idramnios.

In diversi casi di gravidanza complicata da lupus, è stato possibile dimostrare nel sangue del cordone alterazioni di parametri immunologici di laboratorio quali anticorpi antinucleari e cellule LE (Beck et al., 1966). Inoltre le biopsie cutanee di neonati con manifestazioni cutanee presentano alterazioni suggestive di SLE (Scott, 1976). Tuttavia gli anticorpi circolanti in genere non sono più evidenziabili dopo il 3° mese e i neonati presentano successivamente uno sviluppo normale.

### **Effetti del trattamento del SLE sulla gravidanza e sul feto**

La terapia corticosteroidea a dosi di 60-100mg. di prednisone al giorno è in genere indicata nel trattamento delle serositi, nefriti e trombocitopenia o leucopenia, mentre dosi più alte (100 mg. di idrocortisone endovena 48 ore) sono state utilizzate in travaglio e nell'immediato periodo postpartum allo scopo di prevenire le esacerbazioni puerperali (Mc Gee e Makowski, 1970). La placenta è in grado di convertire gli steroidi a 11 — chetoderivati biologicamente inattivi (Blomford e Murphy, 1977) ed è perciò improbabile che questi farmaci abbiano effetti indesiderati sul feto. Tuttavia Warsell e Taylor (1968) hanno riportato una significativa morbilità fetale in pazienti trattate con prednisolone e Grigor et al. (1977) hanno osservato che i parti prematuri erano comuni nei soggetti trattati con steroidi.

I farmaci citotossici, quali l'azatioprina, utilizzati nella terapia

delle malattie autoimmuni, oltre ad essere immunosoppressivi, sono teratogenici. Tuttavia, non si sono osservate malformazioni nei nati da pazienti con trapianto renale trattati con farmaci citotossici (Cote et al., 1974; Sharon et al., 1974; Price et al., 1977). Quando si interrompa il trattamento farmacologico dei soggetti gravidi con lupus, in genere si osservano riacutizzazioni della malattia.

L'emodialisi cronica offre un'altra modalità terapeutica che non comporta la somministrazione sistematica di farmaci potenzialmente citotossici e teratogeni.

**Tab. 5.2** Complicanze del lupus in gravidanza, nel puerperio e nel neonato

---

*Gravidanza*

Esacerbazione del processo morboso, in particolare durante le prime 20 settimane di gestazione

Deterioramento della funzionalità renale.

Ipertensione/sindrome di tipo pre-eclamptico

Anemia, leucopenia, trombocitopenia

*Puerperio*

Esacerbazione del lupus

Ipertensione

Crisi addisoniana

Infezioni uterine

Alterazioni ematologiche

*Neonato*

Aborto spontaneo

Idrope fetale

Ritardo nella crescita intrauterina

Neonati « small for date »

Nati morti e morti neonatali

Blocco cardiaco congenito completo — bradicardia fetale

Fibrosi endomiocardica

---

Riassumendo, benché il SLE non sia una patologia comune, esso serve ad illustrare una varietà di aspetti di possibili interazioni immunologiche in ostetricia. La valutazione e il trattamento di questo quadro clinico richiede un costante monitoraggio mediante saggi immunologici, quali in particolare la misura dei livelli di fattori antinucleari, e del complemento (C3 e C4). La terapia immunosoppressiva costituita da steroidi o farmaci citotossici può essere indispensabile, in particolare durante il puerperio quando vi è un rischio aumentato di riacutizzazioni. Le più importanti complicanze di questa malattia nella madre e nel feto sono riassunte nella Tabella 5.2.

### **ARTRITE REUMATOIDE**

L'artrite reumatoide è una malattia infiammatoria cronica che colpisce primariamente le articolazioni e si manifesta con rigidità e dolore articolare, malessere, febbre e perdita di peso; si tratta di una patologia comune che colpisce l'uno-tre per cento della popolazione, con un rapporto di 3 a 1 fra femmine e maschi. L'età di insorgenza è in genere fra i 20 e i 40 anni, e può manifestarsi per la prima volta in gravidanza.

Un elemento importante è costituito dalla presenza nel siero del fattore reumatoide (FR), una immunoglobulina, in genere IgM, che reagisce con il frammento Fc delle immunoglobuline. Questi anticorpi possono essere facilmente messi in evidenza mediante agglutinazione di particelle di lattice ricoperte da immunoglobuline. Tuttavia la negatività serica per il fattore reumatoide non esclude la diagnosi di artrite reumatoide e d'altro canto la presenza di fattore reumatoide non è di per sé diagnostica di artrite reumatoide, poiché è riscontrabile in altre malattie « del connettivo », quali il lupus (30 %) la sindrome di Sjogren (90 %), la sclerodermia, la polimiosite e i quadri di patologia mista.

Durante la gravidanza nell'8 % dei soggetti si osserva un miglioramento della sintomatologia (Kaplan e Diamond, 1965), probabilmente legato ai livelli materni aumentati di cortisolo e in genere riscontrabile nelle prime fasi del decorso gravidico. Tuttavia, è anche possibile osservare una esacerbazione della sintomatologia. Nel 2 per cento dei soggetti la malattia si può presentare per la prima volta in gravidanza e nel 10 % dei casi entro i primi 6 mesi dopo il parto (Oka, 1953).

L'artrite reumatoide non altera in genere in modo drammatico il decorso della gravidanza. Si può avere una anemia più accentuata e, in presenza di marcata rigidità o deformazione articolare, il parto può essere difficoltoso, o la somministrazione di anestesia spinale essere resa difficile.

La malattia, di per sé, non ha effetti diretti sul feto. Il fattore reumatoide, in genere una IgM, non passa facilmente la placenta e l'incidenza di aborti non è aumentata in corso di artrite reumatoide. Tuttavia i farmaci utilizzati per la terapia possono avere effetti sul prodotto del concepimento. I salicilati non hanno effetti teratogeni; tuttavia è ben noto che questi farmaci possono alterare i processi emostatici, diminuendo l'aggregabilità piastrinica e aumentando il tempo di sanguinamento sia nella madre che nel feto, ma questo tipo di effetti non hanno, di regola, conseguenze cliniche significative. L'indometacina, un inibitore della sintesi delle prostaglandine, va utilizzata con cautela in gravidanza. Farmaci antimalarici, quali la cloroquina e l'idrossicloroquina, sono mutageni e vanno evitati in gravidanza, come pure sono da evitarsi i farmaci citotossici immunodepressivi.

### **PORPORA IDIOPATICA TROMBOCITOPENICA (ITP)**

Non è raro osservare trombocitopenia in gravidanza pur essendo l'incidenza del fenomeno di difficile stima. Le principali cause di trombocitopenia sono riassunte nella Tabella 5.3 e la figura 5.5

**Tab. 5.3** Cause di trombocitopenia in gravidanza

	Numero di casi
Pre-eclampsia	34
Emorragia ante-partum	18
Emorragia post-partum	15
ITP	9
Deficienza di acido folico	8
Morte fetale in utero	6
Infezioni	5
Altre	5

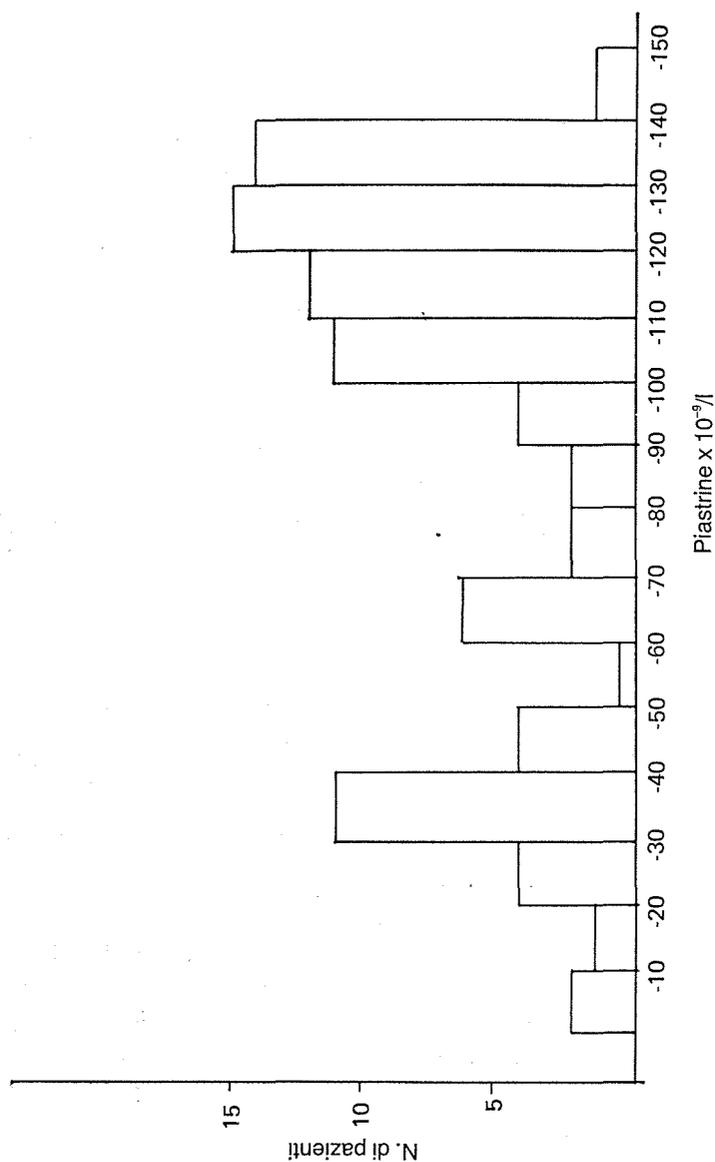


Fig. 5.5. - Distribuzione bimodale delle piastrine nelle pazienti con trombocitopenia in gravidanza. Le pazienti con pre-eclampsia presentano in genere conte piastriniche di circa  $100 \times 10^9/l$  rispetto alle pazienti con porpora idiopatica trombocitopenica che presentano conte inferiori.

illustra come la distribuzione dei numeri di piastrine nei pazienti trombocitopenici sia bimodale.

La porpora idiopatica trombocitopenica è caratterizzata da una marcata riduzione del numero di piastrine circolanti e da un midollo normale o iperplastico, con numeri di megacariociti normali o aumentati, in associazione in genere con una tendenza emorragica. Sono state descritte 2 varietà principali, una acuta, tipica dei bambini, in genere associata a completa guarigione, e una seconda, cronica, essenzialmente degli adulti e caratterizzata da una insorgenza insidiosa. Quest'ultimo quadro clinico, noto anche come porpora trombocitopenica autoimmune, è quello più frequentemente riscontrato in gravidanza.

La base patologica di questa malattia è costituita dalla presenza di anticorpi diretti contro la membrana piastrinica. Sebbene l'evidenziazione di tali anticorpi sia stata tecnicamente difficile in passato, vi sono ora disponibili diverse tecniche capaci di dimostrare questi anticorpi nel siero, o sulle piastrine del paziente (Fig. 5.6).

La distruzione delle piastrine su base immunologica potrebbe avvenire attraverso diversi meccanismi.

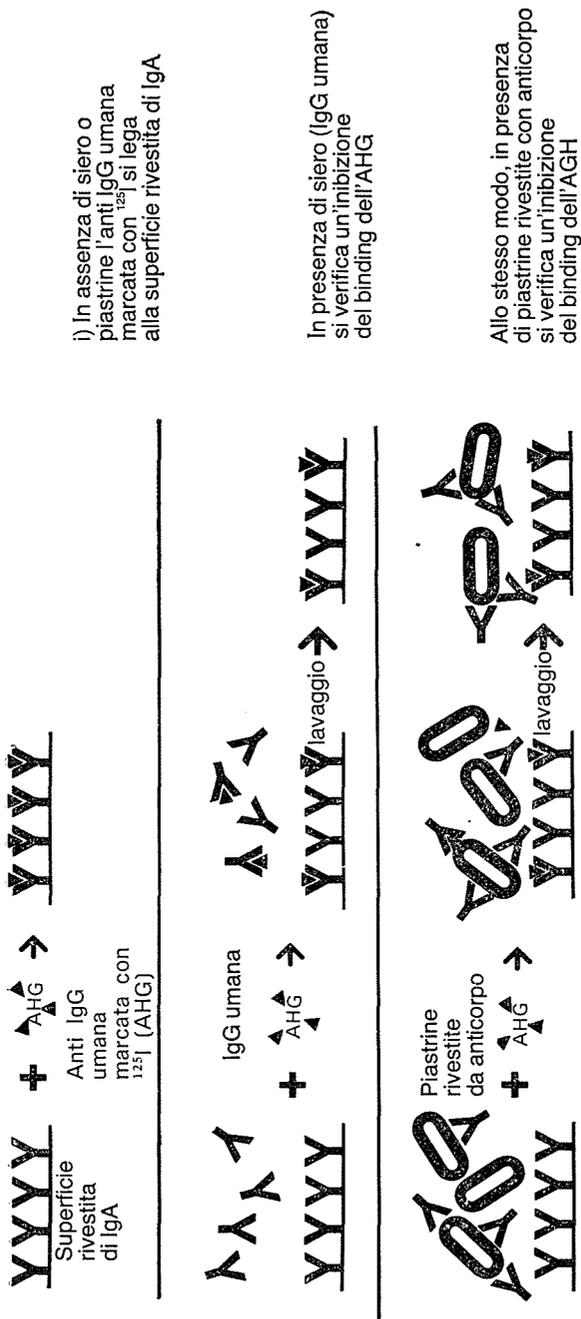
1) Anticorpi diretti contro strutture della membrana piastrinica. Sono stati descritti diversi di questi possibili bersagli, in particolare antigeni piastrino-specifici, presenti cioè solo su questi elementi e non su altre cellule o tessuti. Questo quadro definisce una malattia autoimmune definita in senso stretto e va distinto da una trombocitopenia dovuta a isoanticorpi, quale cioè quella verificantesi in seguito a trasfusione feto-materna.

2) Anticorpi contro farmaci o sostanze chimiche complessate alla membrana piastrinica. Questa costituisce una causa frequente di trombocitopenia.

3) In presenza di complessi antigene-anticorpo, può verificarsi « consumo » delle piastrine, dando luogo a trombocitopenia, in seguito ad un effetto di « spettatore innocente ». Infatti le piastrine possono interagire con gli immunocomplessi mediante il loro recettore per il frammento Fc.

4) In presenza di endotossine, la distruzione piastrinica è grandemente accelerata.

5) È possibile dimostrare immunità cellulo-mediata nei con-

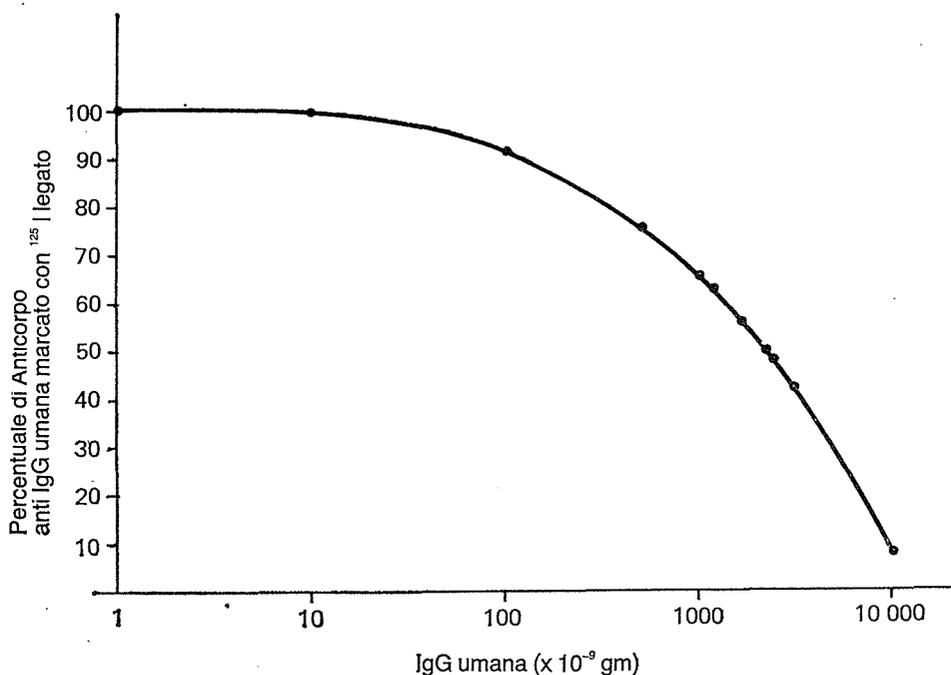


i) In assenza di siero o piastrine l'anti IgG umana marcata con <sup>125</sup>I si lega alla superficie rivestita di IgA

In presenza di siero (IgG umana) si verifica un'inibizione del binding dell'AHG

Allo stesso modo, in presenza di piastrine rivestite con anticorpo si verifica un'inibizione del binding dell'AHG

Fig. 5.6. - Una tecnica per la valutazione di anticorpi associati alle piastrine. Il diagramma a) mostra in modo schematico l'inibizione competitiva di un anticorpo anti-IgG umana da parte delle piastrine.



La fig. 5.6 b) mostra una curva di inibizione da utilizzarsi per stimare la quantità di immunoglobuline legate alle membrane piastriniche.

fronti di piastrine autologhe o di piastrine normali incubate con siero ITP, ma rimane da chiarire se questo fenomeno possa avere qualche rilevanza in vivo.

Il decorso clinico della ITP non è alterato dalla gravidanza e la maggior parte dei pazienti rimane in remissione. Tuttavia nel 30-50 % dei soggetti possono verificarsi riacutizzazioni in gravidanza (Laros e Sweet, 1975; Jones et al., 1977). Queste ricadute sono in genere controllabili con corticosteroidi (40-80 mg. di prednisone al giorno per 2-4 settimane, ridotto successivamente a 5-20mg.). La splenectomia è raramente necessaria in gravidanza. La Fig. 5-7 illustra l'effetto della splenectomia sulle conte piastriniche in una paziente gravida non responsiva alla terapia steroidea.

I presidi terapeutici disponibili, quali steroidi, splenectomia (se necessaria) e trasfusioni di piastrine fanno sì che la mortalità da ITP sia oggi trascurabile (Jones et al., 1977), a differenza di 20 anni fa

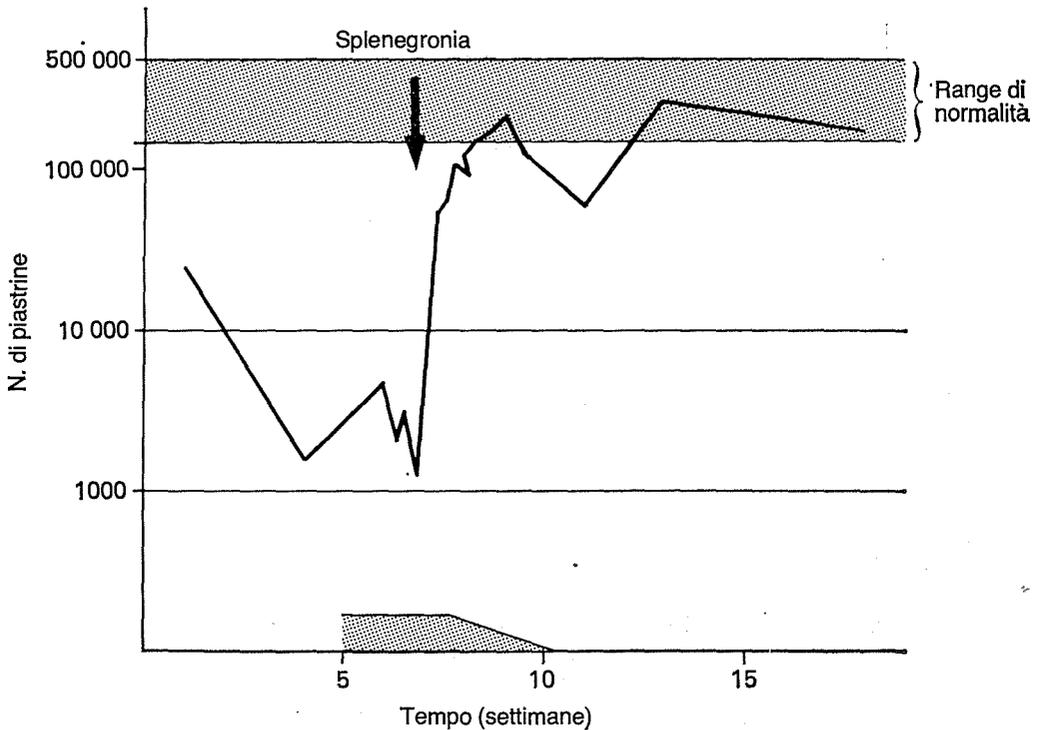


Fig. 5.7. - Effetto della splenectomia sulle conte piastriniche in un paziente con porpora idiopatica trombocitopenica resistente alla terapia steroidea (60 mg/m<sup>2</sup>, area scura in basso). In questo soggetto l'effetto della splenectomia è stato immediato e di lunga durata.

quando si registrava una incidenza di mortalità del 4 % (O'Reilly e Taber, 1978). Tuttavia, la possibilità di complicanze va tenuta presente, quali in particolare l'emorragia post-partum in seguito a trauma del tratto genitale e l'emorragia cerebrale, in particolare durante la seconda parte del travaglio.

Una considerevole mortalità fetale è stata associata con la ITP; l'aborto spontaneo è aumentato al 7.23 % e la mortalità perinatale è di circa il 10-20 %, dovuta principalmente ad emorragia cerebrale (Laros e Sweet, 1975): di qui l'importanza di effettuare un parto cesareo in questi casi (Kitzmiller, 1978). La valutazione delle conte piastriniche dalle vene del cranio fetale prima del travaglio potrebbe identificare quei feti particolarmente a rischio di emorragia, avendo conte piastriniche di meno di 50.000/mm<sup>3</sup> (Scott et al., 1980).

In un numero apprezzabile di casi, in alcune casistiche fino all'80 % (Bell, 1977), si verifica trombocitopenia neonatale, in particolare quando la conta piastrinica della madre al momento del parto sia inferiore a 100.000 (Territo et al., 1973). In questi neonati si verifica in genere una caduta progressiva dei trombociti nei primi giorni o settimane; in questi casi può essere necessario effettuare trasfusioni piastriniche e per alcuni neonati si può porre l'indicazione di terapia corticosteroidica. È stato anche suggerito di rimuovere le immunoglobuline anti-piastriniche mediante trasfusione, mentre la splenectomia non trova indicazione.

Le misure terapeutiche adottate per il controllo della malattia materna potrebbe influire sul feto. I trattamenti utilizzati sono i corticosteroidi, i farmaci immunodepressivi o la splenectomia, e tutti hanno potenziale morbilità per il feto. Wade (1969) ha mostrato che vi può essere un aumento marginale di rischio di malformazioni fetali in seguito a terapia steroidea in gravidanza e Warrell e Taylor (1968) hanno documentato un ritardo di crescita. L'uso di farmaci immunosoppressivi in gravidanza presenta evidenti rischi teorici e i dati concernenti le anomalie fetali associate a questo tipo di trattamento sono stati discussi in altre sezioni di questo libro.

### **Trombocitopenia dovuta a farmaci**

Diversi farmaci possono dare luogo a trombocitopenia e fra essi la digitossina, i derivati della clortiazide, i derivati della sulfonamide, la chinidina, il meprobamato, il fenilbutazone e l'acido para-amino salicilico (Aster, 1972). Il meccanismo d'azione è in questi casi complesso: il farmaco potrebbe ad esempio legarsi alle piastrine dando luogo alla produzione di anticorpi diretti contro il complesso farmaco-piastrina. È tuttavia più probabile che lo xenobiotico si leghi ad una proteina plasmatica e le piastrine leghino il complesso anticorpo-farmaco-piastrina. Quando venga interrotto il trattamento farmacologico, si osserva in genere un marcato e rapido miglioramento della trombocitopenia. È stata osservata trombocitopenia nei nati da madri trattate con farmaci quali chininici o tiazidici in gravidanza, e sono stati identificati anticorpi nel siero del neonato, presumibilmente di origine materna (Maner e coll., 1957).

**Trombocitopenia isoimmune**

Pearson et al. (1964) stimano che la porpora trombocitopenica neonatale da isoanticorpi abbia una frequenza di una ogni 5.000 nascite. In questa condizione clinica la madre è sensibilizzata contro antigeni (in genere l'antigene  $PLA_1$ ) che sono presenti sulle piastrine fetali (e paterne) ma sono assenti dalle piastrine materne. La frequenza del gene  $PLA_1$  è dello 0,83 e solo il 3 % degli individui sono omozigoti per il gene allelico  $PLA_2$  e perciò in grado di fare anticorpi anti- $PLA_1$  (Schulman et al., 1964). Da questo punto di vista, l'isoimmunizzazione contro l'antigene piastrinico è simile a quella di tipo rhesus (gli antigeni rhesus sono assenti sulle piastrine, Gurevitch e Nelken, 1957). La trombocitopenia sul neonato può essere così grave da causare morte per sanguinamento, il che avverrebbe nel 12 % dei casi (Pearson et al., 1964), mentre nel maggior parte dei casi si ha guarigione entro 2-4 settimane dalla nascita.

**MALATTIA DI GRAVES**

Una iperfunzionalità della tiroide è in genere associata o con una iperplasia diffusa della ghiandola (morbo di Graves) o con un gozzo nodulare o con un adenoma solitario. Si tratta di una patologia che si incontra nella 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> decade di vita e che è più frequente di 4-5 volte nei soggetti di sesso femminile. La frequenza è di 1/1000-1/3000 gravidanze. L'eccessiva produzione di ormone tiroideo causa un aumentato metabolismo, con sintomi quali inquietudine, intolleranza al caldo, perdita di peso e palpitazioni. I principali riscontri obiettivi sono costituiti da tachicardia e tremore, e in qualche caso la malattia si può presentare come esoftalmo.

La diagnosi di laboratorio si basa su un aumento dello iodio proteico, della tiroxina e della triiodotironina, un aumento di captazione dello iodio marcato e di ridotti livelli serici di colesterolo. All'esame istologico si osserva in genere iperplasia, che può essere diffusa o nodulare, o un adenoma solitario.

Da un punto di vista immunologico il morbo di Graves è caratterizzato dalla presenza del LATS (long-acting thyroid stimulator), una immunoglobulina (IgG) capace di legarsi alle membrane cellulari tiroidee, dando così luogo a una stimolazione della produzione ormonale attraverso il sistema adenilciclasa-AMP ciclico. Nella malattia di Gra-

ves è anche presente un'altra immunoglobulina chiamata LATS protector, così chiamata perché inibisce il legame del LATS alla frazione microsomiale tiroidea. Le tecniche per identificare questi anticorpi necessitano di complessi procedimenti di biossay mentre altri anticorpi che reagiscono con la frazione tiroidea microsomiale possono essere identificati mediante immunofluorescenza. Una valutazione della funzione cellulare non è in generale significativa da un punto di vista clinico nonostante vi sia un aumentato numero di linfociti T e vi siano indicazioni che le cellule linfoidei possano legarsi ai microsomi tiroidei o alle membrane tiroidee (Khalid et al., 1976).

Diversi sono i modi in cui il feto di madre affetta da morbo di Graves può essere influenzato dalla malattia materna (per una revisione critica vedi Scott, 1977). I nati da madri con livelli elevati di LATS comunemente presentano manifestazioni transitorie di tirotoxicosi, fra le quali si può osservare tachicardia fetale. È anche estremamente comune un ritardo di accrescimento ponderale: Scott (1966) ha osservato che in 10/14 casi peso era al di sotto del 5° percentile. Le caratteristiche salienti di questi nati saranno basso peso, tachicardia, diarrea e, a volte, esoftalmo (Munro et al., 1978).

Il feto può anche subire l'effetto delle misure terapeutiche adottate per alleviare la sintomatologia materna. Nel passato era stato dimostrato che i farmaci anti-tiroidei possono causare cretinismo nel neonato: tuttavia con un miglior controllo della terapia farmacologica questo è oggi un evento assai improbabile. L'utilizzazione di iodio marcato ( $I^{131}$ ) sembra essere controindicato a causa del rischio da radiazioni per il feto. Una terapia medica con carbinazolo, o un farmaco simile, associato, se necessario, a un  $\beta$ -bloccante, sembrerebbe in grado di controllare la sintomatologia.

## **ALTRE MALATTIE AUTOIMMUNI IN GRAVIDANZA**

Verranno qui brevemente menzionate una serie di altre malattie autoimmuni che si possono verificare in gravidanza ed avere effetti sul feto.

### **Miastenia gravis**

Si tratta di una malattia autoimmune rara, caratterizzata da debolezza muscolare, in conseguenza di un difetto di trasmissione

neuromuscolare. Colpisce donne fra i 20-30 anni, e l'incidenza in gravidanza è di 1/20.000. Si osserva in genere debolezza di muscoli extraoculari, causa questa di diplopia o ptosi, disfagia conseguente alla debolezza muscolare faringea e facciale, e debolezza in altri distretti muscolari, in genere più marcata verso la fine della giornata. La malattia non colpisce in genere la muscolatura liscia, inclusa quindi quella uterina.

Una revisione di 292 gravidanze in 202 pazienti miastenici ha dimostrato che nel 45 % dei casi si è verificato un aggravamento delle condizioni cliniche e nel 4.4 % questo si è verificato postpartum (Plauché, 1979). Si stima che la frequenza di aborti spontanei sia del 13 %, i nati morti del 2 % e le morti neonatali del 3.8 % (Plauché, 1979).

Nella miastenia gravis si possono dimostrare anticorpi contro il muscolo striato, antinucleo, anti-tiroide e anticorpi diretti contro i recettori per l'acetilcolina. Inoltre è stata anche dimostrata l'esistenza di immunità mediata da T linfociti nei confronti della proteina recettoriale per l'acetilcolina (Richman et al., 1976).

In circa il 21 % dei nati da madri miasteniche si può verificare una forma neonatale della malattia (Namba et al., 1970; Hermann., 1971; Planché, 1979). La sintomatologia ha inizio da alcune ore fino a 3 giorni dopo la nascita, dura 18-47 giorni ed è stata associata ad una mortalità dell'11 % (Namba et al., 1970). Per una revisione recente su questo argomento, compreso il trattamento del paziente miastenico, si rimanda il lettore a Planché (1979).

### **Sclerosi sistemica progressiva (Sclerodermia)**

Si tratta di una malattia sistematica progressiva caratterizzata da una deposizione anomala di collagene in quasi tutti gli organi (Barnett, 1977), che spesso progredisce fino a dar luogo a fibrosi polmonare, cuore polmonare e fibrosi miocardica.

La prognosi nelle pazienti non gravide è cattiva quando vi sia un coinvolgimento di organi diversi con una mortalità fino al 60 % in un periodo di 5 anni (Fye et al., 1976). Le complicanze polmonari e le infezioni sono state causa di mortalità materna in gravidanza (Slate e Graham, 1968). La sclerosi renale può a volte mimare un quadro di pre-eclampsia nel 3° trimestre di gravidanza.

È stata osservata una aumentata incidenza di aborti spontanei,

nati morti, parti prematuri e mortalità perinatale (Johnson et al., 1964; Spellacy, 1964; Slate, 1968; Knupp e O'Leary, 1971; Karlem e Cook, 1974).

In una serie di 36 pazienti osservati da Johnson (1964) nel 39 % dei casi si è avuto un deterioramento della sintomatologia preesistente, un miglioramento nel 22 % e nessuna modificazione nel 39 %.

### **Poliarterite**

Si tratta di una rara malattia, che coinvolge sistemi diversi, associata con una vascolite necrotizzante delle piccole e medie arterie, che dà luogo a insufficienza renale, ipertensione, scompenso cardiaco congestizio, vascolite nella maggior parte dei distretti e infarto miocardico e cerebrale (Fye et al., 1976).

Sono stati riportati alcuni casi di poliarterite in gravidanza, che in genere si sono presentati come una grave pre-eclampsia e che, in genere hanno determinato la morte da insufficienza cardiaca o renale durante il puerperio (Fig. 5.8, Siegler e Spain, 1965; Varriale et al., 1965).

I dati a favore di una base patogenetica immunologica della poliarterite sono essenzialmente costituiti da una deposizione di immunoglobuline e complemento nella parete vasale e nelle membrane basali glomerulari. Similmente è stato attribuito un ruolo patogenico all'associazione osservata con antigeni streptococcici o virali (HB-S Ag) e con vari farmaci. Tuttavia questa interpretazione è ancora oggetto di controversia.

Non vi sono indicazioni che i nati vivi da pazienti con poliarterite siano colpiti dalla malattia (Siegler e Spain, 1965).

### **Anemia emolitica autoimmune**

Si può occasionalmente osservare in gravidanza una anemia emolitica autoimmune che dà luogo ad una anemia lentamente progressiva o a una emolisi intravascolare acuta con insufficienza renale (Fig. 5.9). In una parte considerevole delle anemie emolitiche autoimmuni, si può evidenziare un anticorpo di tipo caldo, con temperatura di reazione ottimale a 37°C, sia nelle forme idiopatiche che in quelle secondarie a patologie croniche. Le anemie emolitiche

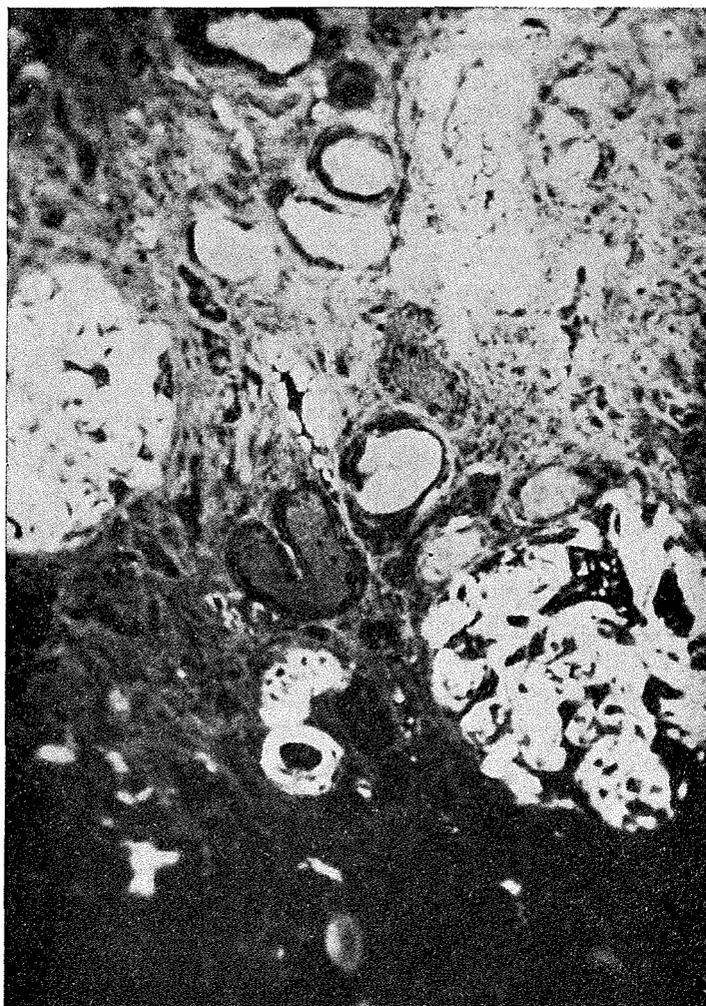


Fig. 5.8. - Sezione renale con depositi di amiloide nei glomeruli e nei vasi sanguigni. L'amiloidosi si può osservare associata a reazioni immunitarie di lunga durata, quali infezioni croniche o malattie autoimmuni.

da agglutinine fredde, capaci cioè di causare agglutinazione a 4°C, sono in genere associate alla presenza di un anticorpo di tipo IgM; occasionalmente, l'anemia emolitica autoimmune è associata a trombocitopenia (sindrome di Evans) e l'anemia emolitica indotta da farmaci va differenziata da questo tipo di anemia emolitica. A

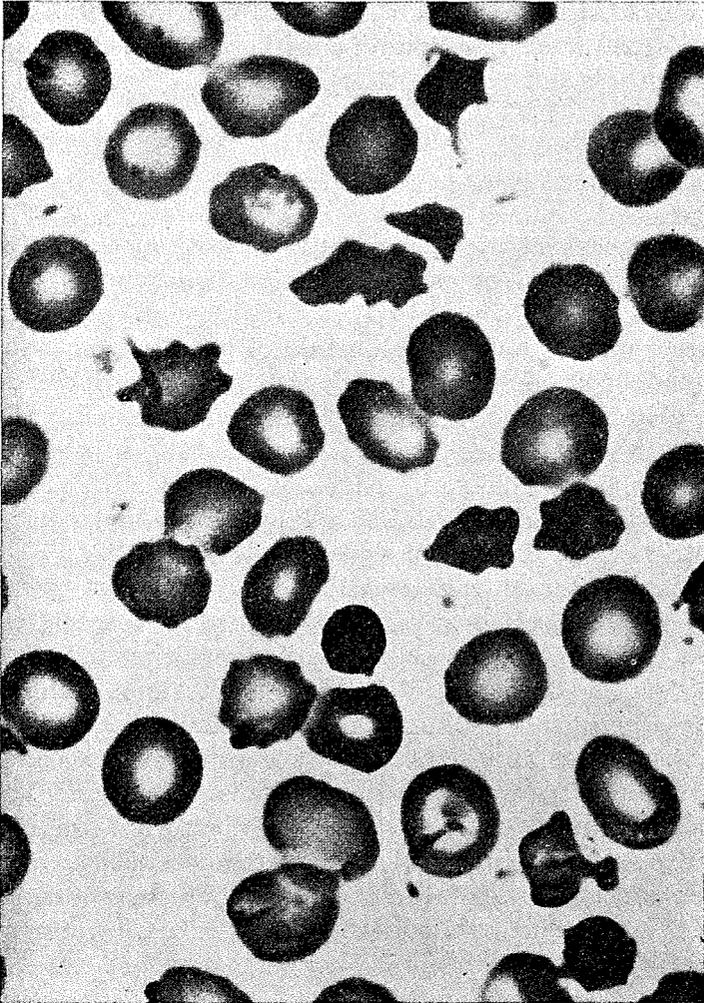


Fig. 5.9. - Emazie da un soggetto con anemia emolitica autoimmune. Da notare gli sferociti e le cellule rotte o danneggiate.

differenza di altre malattie autoimmuni l'anemia emolitica in genere peggiora in gravidanza. In una casistica di 19 soggetti studiati da Chaplin et al. (1973) in 18 casi si verificò un peggioramento dell'anemia in gravidanza, con una successiva remissione, parziale o completa, dopo il parto.

Nei pazienti con anemia emolitica autoimmune si osserva una

aumentata incidenza delle morti fetali (20 %) e neonatali, probabilmente da riferirsi a una situazione di anossia piuttosto che a passaggio transplacentare di anticorpi.

### **Anemia perniciosa**

L'anemia perniciosa è una malattia autoimmune che in genere colpisce soggetti relativamente anziani ed è perciò associata alla gravidanza raramente. In genere, si verifica una gastrite cronica atrofica associata a ridotto assorbimento di vitamina B<sub>12</sub>, e sono stati descritti anticorpi contro le cellule parietali gastriche, anticorpi bloccanti che inibiscono il legame della vitamina B<sub>12</sub> al fattore intrinseco e infine anticorpi che si legano al fattore intrinseco o al complesso vitamina B<sub>12</sub>-fattore intrinseco; analogamente vi sono indicazioni dell'esistenza di immunità cellulo-mediata nei confronti del fattore intrinseco e di antigeni delle cellule parietali.

Sono stati descritti casi occasionali in cui erano presenti nel sangue del cordone anticorpi contro il fattore intrinseco (Bar-Shany e Herbert, 1967) o contro la cellula parietale (Fisher e Taylor, 1967). Tuttavia vista la difficoltà di indurre alterazioni patologiche in animali da esperimento trattati con alte dosi di anticorpi contro le cellule parietali, sembra estremamente improbabile che questi anticorpi possano produrre modificazioni in senso patologico delle cellule parietali del neonato. Tuttavia, è stato descritto un quadro di anemia megaloblastica nei nati con anemia perniciosa allattati al seno (Lampkin et al., 1966), il che suggerirebbe che anticorpi contro il fattore intrinseco presenti nel latte possono interferire con l'assorbimento della vitamina B<sub>12</sub>.

### **Diabete mellito**

Le indicazioni che il diabete mellito possa avere una base autoimmune sono le seguenti

- 1) L'associazione con altre malattie autoimmuni, quali la tiroidite cronica, l'anemia perniciosa, l'insufficienza surrenale idiopatica, la miastenia gravis.

- 2) L'incidenza più elevata di anticorpi contro microsomi tiroi-

dei o gastrici e contro il fattore intrinseco (incidenza di 3-4 volte superiore nei soggetti con diabete giovanile rispetto ai controlli)

3) L'evidenza istologica di un infiltrato linfocitario a livello delle isolette pancreatiche (« insulinite »).

4) La presenza di anticorpi diretti contro le cellule delle isole pancreatiche nei casi di diabete giovanile insulino dipendente, anticorpi IgG capaci di fissare il complemento, in genere identificabili mediante immunofluorescenza sul tessuto pancreatico. La presenza di anticorpi anti-insulina dà luogo ad una entità nosologica distinta dal diabete giovanile, che è più probabilmente di origine autoimmune.

Il neonato di madre diabetica può subire effetti di tipo diverso. Raramente si può verificare un diabete transitorio che in genere si risolve entro il 3° mese (Scott, 1966) ma che può richiedere la somministrazione di insulina (Gentz e Cornblatt, 1969). Più frequentemente i nati da madri diabetiche presentano peso superiore alla norma e una aumentata tendenza ad anomalie congenite inclusi difetti del setto ventricolare e malformazioni scheletriche.

## CONCLUSIONI

La presenza di patologia autoimmune in gravidanza dà luogo a una rimarchevole serie di eventi. Da una parte, lo stato gravidico conferma l'evidenza di patologia su base autoimmune mediante la dimostrazione del passaggio transplacentare in immunoglobuline patogene, mentre dall'altra il decorso della malattia autoimmune può essere alterato o influenzato dalle modificazioni fisiologiche che si verificano in gravidanza. In generale, i livelli aumentati di ormoni steroidei o di altro tipo che si verifica in gravidanza hanno effetto benefico sul processo autoimmune, benché questo non si applichi ad alcune patologie, quali anemia emolitica autoimmune che tende a peggiorare. Si può osservare d'altra parte un peggioramento postpartum, come ad esempio nell'artrite reumatoide, presumibilmente in seguito alla cessazione degli effetti benefici dei livelli steroidei aumentati durante il periodo gravidico.

Il feto può subire influenze di 2 tipi. Innanzitutto, la malattia autoimmune, dovuta ad un anticorpo IgG capace di passare la

placenta, può avere effetti diretti sul prodotto del concepimento: a sostegno di ciò stà l'aumentata tendenza agli aborti e alla mortalità fetale e neonatale riscontrabile nel lupus (anticorpi di tipo IgG) ma non osservata nell'artrite reumatoide che è associata ad anticorpi di tipo IgM che non passano la barriera placentare. In secondo luogo, il feto può subire gli effetti delle misure terapeutiche volte a migliorare la malattia materna. Mentre un certo numero di farmaci sono potenzialmente teratogeni e quindi controindicati in gravidanza, è generalmente accettato che la terapia steroidea, di regola efficace, non altera lo stato di salute del feto.

## 6

### PROSPETTIVE

L'immunologia della riproduzione è una scienza relativamente recente, che si può affermare avere avuto inizio con il lavoro classico di Billingham sedici anni fa e aver raggiunto il suo culmine con il primo congresso della società internazionale di Riproduzione tenutosi a Parigi nel luglio 1980. Si può dire che si sono fatti progressi nella comprensione di vecchi problemi, mentre se ne sono messi in luce di nuovi. Qui verranno discussi brevemente alcuni di questi problemi nel tentativo di definire quelle aree che sono oggetto di intensa indagine al momento attuale.

La natura degli antigeni di tipo placentare continua ad attirare notevole attenzione. Benché sia tutt'ora oggetto di controversie se nell'uomo antigeni HLA siano espressi sulla superficie delle cellule trofoblastiche, non sussistono dubbi che essi siano ben espressi sull'endotelio dei vasi sanguigni dei villi. Ciò è ben dimostrato dal fatto che la mole idatiforme può stimolare la produzione di titoli elevati di anticorpi anti-HLA in assenza di un feto, indicando così che questi antigeni sono facilmente liberati dal tessuto trofoblastico. In verità si possono frazionare antigeni HLA-A, B e Dr dal sangue periferico di donne gravide, che si dimostrano essere di tipo paterno. Non è ancora ben stabilito se gli anticorpi anti-HLA abbiano un effetto protettivo sul feto (come gli anticorpi anti-gruppo sanguigno ABO inibiscono la produzione di anticorpi anti-Rh da parte della madre), e ciò richiederà ulteriori studi.

Recentemente notevole interesse si è focalizzato su « fattori » identificabili nel plasma materno molto precocemente in gravidanza e identificati come « antigene placentare precoce », fattore di gravidanza precoce, o « fattore dell'uovo ». Questi antigeni o fattori si

possono in genere identificare nelle prime settimane di gestazione e potrebbero essere rilevanti per la comprensione dell'immunobiologia delle fasi precoci dell'interazione fra madre e feto.

La rilevanza dei diversi cosiddetti « recettori » sulla superficie delle cellule trofoblastiche richiede ulteriore analisi. Si possono mettere in evidenza recettori per l'insulina e la transferrina su cellule trofoblastiche isolate, come del resto evidentemente su altre cellule in particolare se metabolicamente attive. È ragionevole ritenere che questo rifletta un meccanismo cellulare per la captazione della molecola specifica (es. insulina, transferrina, ecc.) necessaria per il metabolismo cellulare che viene così regolato. Al momento attuale questo è un terreno di ricerca estremamente attivo e vengono descritti nuovi recettori sulla superficie cellulare, il cui significato funzionale rispetto al ciclo e alle funzioni cellulari è in corso di definizione.

Non è migliorata la nostra comprensione del significato funzionale di diversi prodotti placentari e fetali, fra cui la glicoproteina specifica  $\beta 1$ , l' $\alpha$ -fetoproteina, ecc. Il possibile ruolo immunosoppressivo di fattori prodotti dalla placenta stessa (es. ormoni, proteine specifiche della gravidanza, ecc.), o nel feto (es. l' $\alpha$ -fetoproteina, cellule T soppressive, a basso peso molecolare) è oggetto di intensa indagine e porterà indubbiamente a una miglior comprensione del significato di questi fattori.

Un grosso sforzo è focalizzato sulla regolazione della fertilità e questo argomento è studiato a diversi livelli. L'identificazione di antigeni nella zona pellucida e la messa in evidenza di anticorpi contro questi antigeni rappresentano il primo e più fondamentale livello di indagine. Similmente la caratterizzazione di antigeni ed anticorpi spermatici ha dimostrato che diversi e distinti antigeni/anticorpi sono responsabili per l'agglutinazione e la citotossicità nei confronti delle cellule spermatiche, benché vi possa essere cross-reattività. Gli anticorpi antisperma possono cross-reagire con antigeni linfocitari, il che potrebbe dare origine ad alcuni risultati inattesi, fra cui livelli ridotti di cellule T circolanti. Di particolare interesse da questo punto di vista è lo studio delle conseguenze immunologiche in pazienti vasectomizzati. In seguito alla vasectomia si possono evidenziare anticorpi agglutinanti antisperma nel 50-70 % dei soggetti; ciò potrebbe dare origine a sterilità in seguito ad una successiva vaso-vasostomia. L'utilizzazione di terapie immunosoppressive (es. desamentazione) è in grado di ridurre i livelli di anticorpi agglutinanti o citotossici fino a renderli non misurabili, in genere entro 2-5 setti-

mane, benché possa essere necessario trattare fino a 20 settimane.

Lo studio delle secrezioni del tratto genitale nell'ovidotto, a livello del muco uterino e cervicale, sta tutt'ora muovendo i primi passi e potrebbe fornire informazioni importanti concernenti la fecondazione, l'impianto e il successivo sviluppo dell'uovo fecondato. Sono anche promettenti i tentativi di inibire la fecondità mediante trattamento con anticorpi diretti ormonali (es. anti- $\beta$ HCG, antiprolattina).

È ancora corretto affermare che diversi prodotti fetali/placentari evidenziabili nel circolo materno non posseggono a tutt'oggi un ruolo fisiologico definito. Diversi di questi non si comportano come antigeni, non stimolano cioè una risposta immune nella madre che risulti in immunità umorale o cellulo-mediata. Sarà necessario analizzare il ruolo dei fattori osservabili nelle fasi precoci della gravidanza dal punto di vista della loro capacità di controllare l'interazione feto-madre. In questo contesto è interessante l'ipotesi recentemente postulata che le IgE possano costituire un elemento immunoregolatorio in gravidanza, assicurando un più prolungato attecchimento dell'omotrapianto placentare. Questo tipo di regolazione potrebbe essere da porre in relazione coi livelli materni di progesterone, che sono stati dimostrati elevare le IgE, ma non le IgA o IgM nel sangue funicolare.

Le interazioni feto-materne non si interrompono alla nascita e non è necessario sottolineare qui il ruolo di fattori umorali e cellulari presenti nel latte materno. Ad esempio si è dimostrato che l'allattamento al seno diminuisce il rischio di infezione da parte del virus respiratorio sinciziale (che è causa di una grave infezione delle vie aeree inferiori nel neonato), in misura tale che l'incidenza di ricovero ospedaliero è dimezzata in questi neonati. È attualmente generalmente accettato il concetto che l'allattamento al seno costituisce il modo naturale di fornire un buon inizio immunologico al neonato durante il critico periodo perinatale, quando il neonato è in larga misura « immaturo » dal punto di vista immunologico.

Per quanto concerne la patologia materna in gravidanza, i progressi sono stati più lenti. Non vi è bisogno di sottolineare il ruolo dei complessi immuni nelle malattie autoimmuni, quali il lupus, l'artrite reumatoide, ecc.; in diversi casi tuttavia è stato più difficile definire esattamente l'antigene coinvolto in questi immunocomplessi e praticamente tutti i componenti legati ai tessuti sono stati incriminati, fra cui la  $\beta$ 2-microglobulina (una proteina a basso peso moleco-

lare presente sulle membrane cellulari in associazione con gli antigeni HLA), l'antigene carcinoembrionario, antigeni placentari, antigeni nucleari e le immunoglobuline stesse. Una più approfondita comprensione dei meccanismi immunologici di base, in particolare il ruolo delle cellule T soppressive e helper e il ruolo dell'interazione degli anticorpi con queste cellule, potrebbe portare ad una miglior conoscenza delle malattie autoimmuni.

Nella pre-eclampsia è stata dimostrata una risposta abnorme ai retrovirus. Immunoglobuline eluite dai tessuti placentari contengono anticorpi che crossreagiscono con antigeni dei retrovirus in circa il 30 % delle pazienti con pre-eclampsia. Si può dimostrare che questi anticorpi sono citotossici nei confronti di linee cellulari umane in cultura infettate da retrovirus di scimmia. In contrasto le immunoglobuline eluite da placenti normali esprimono un effetto bloccante piuttosto che citotossico e possono inibire l'attività citotossica di immunoglobuline eluite da placenti pre-eclamptiche. Ciò comporterebbe che la risposta a diverse infezioni virali ubiquitarie sia diversa nelle gravidanze pre-eclamptiche rispetto a quelle normali, le pazienti pre-eclamptiche cioè risponderebbero con un anticorpo di tipo citotossico mentre le pazienti normali risponderebbero con un anticorpo di tipo bloccante. Si può anche dimostrare una risposta linfocitaria contro retrovirus nel 40-70 % delle pazienti gravide e con una frequenza leggermente superiore nelle pazienti con pre-eclampsia.

Rimane da verificare se questa differenza di risposta immunologica possa essere di qualche valore come segno diagnostico precoce di pre-eclampsia.

È piuttosto sorprendente che così poco tempo e sforzo sia stato dedicato all'analisi della risposta del feto all'ambiente estraneo materno. È ben noto che l'unità feto-placentare è in larga misura autonoma e matura dal punto di vista immunologico già nelle fasi precoci della gravidanza. È anche chiaro che si verificano nel feto profonde alterazioni fisiologiche in preparazione del processo di nascita a partire dalla 30°-32° settimana di gestazione. Tuttavia, benché sia stato suggerito che la nascita rifletta un rigetto immunologico del genitore da parte del feto (e non il contrario), non vi sono evidenze conclusive che nel feto abbiano luogo interazioni di tipo immunologico, equivalenti a una reazione di « graft-versus-host ».

Non è facile fare predizioni su cosa i prossimi anni abbiano in serbo per l'immunologia della gravidanza e del neonato. Dal punto di

vista pratico i grossi sforzi rivolti allo studio e al controllo della fertilità, sia nel maschio che nella femmina, potrebbero dare origine a vaccini efficaci, facili da manipolare e relativamente privi di effetti collaterali. Per quanto concerne la pre-eclampsia, si vorrebbe sperare che una miglior comprensione di questo stato clinico possa dar luogo allo sviluppo di tecniche che permettano di evidenziare alterazioni nella paziente gravida molto prima della espressione clinica della malattia. Metodi migliorati di diagnosi prima della nascita, fra cui l'analisi del sistema linfoide-umorale nel sangue fetale preso mediante esame fetoscopico, potrebbero essere preziosi in casi selezionati in cui si sospetti un'immunodeficienza congenita. La risoluzione delle malattie su base immunologica mediante tecniche di tipo immunologico, che è stata ottenuta con tanto successo nel caso dell'immunizzazione di tipo rhesus negli ultimi decenni, costituisce ancora l'obiettivo ideale che si vorrebbe vedere raggiunto in altre patologie con una simile base etiologica. In un settore in rapida evoluzione, quale è quello dell'immunologia, concetti di base possono divenire arcaici velocemente e nuove prospettive si possono aprire in tempi brevi. Ciò consentirebbe un riesame dei problemi immunologici posti dalla interazione materno-fetale e consentirebbe una rielaborazione di vecchi problemi con nuove metodiche.

## BIBLIOGRAFIA

- Adcock, E. W. III, Teasdale, F., August, C. S. *et al.* (1973). Human chorionic gonadotrophin: Its possible role in maternal lymphocyte suppression. *Science* **181**, 845.
- Addy, D. P. (1970). Cord serum IgG levels in 'small-for-dates' babies. *Archives of Disease in Childhood* **45**, 809.
- Adinolfi, M. (1975). The human placenta as a filter for cells and plasma proteins. In *Immunobiology of Trophoblast*, p. 193. Ed. by R.G. Edwards *et al.*, Cambridge University Press, London.
- Adinolfi, M., Glyn, A. A., Lindsay, M. and Milne, C. M. (1966). Serological properties of antibodies to *Escherichia coli* present in human colostrum. *Immunology* **10**, 517.
- Adinolfi, M. and Gorvette, D. P. (1974). The transfer of lymphocytes through the placenta. In *Immunology in Obstetrics and Gynaecology*, p.177. Ed. by A. Centaro and N. Carretti. Excerpta Medica, Amsterdam.
- Alford, C. A., Neva, F. A. and Weller, T. H. (1964). Virological and serological studies on human products of conception after maternal rubella. *New England Journal of Medicine* **271**, 1275.
- Alford, C. A., Schaefer, J., Blankenship, W. J. *et al.* (1967). A correlative immunologic microbiologic and clinical approach to the diagnosis of acute and chronic infections in newborn infants. *New England Journal of Medicine* **277**, 437.
- Alford, R. H., Cartwright, B. B. and Sell, S. H. (1976). Ontogeny of human cell-mediated immunity: Age-related variation of in-vitro infantile lymphocyte transformation. *Infection and Immunity* **13**, 1170.
- Allan, T. M. (1959). ABO blood groups and sex ratio at birth. *British Medical Journal* **i**, 553.
- Amino, N., Tanizawa, O., Miyai, K. *et al.* (1978). Changes of serum immunoglobulins IgG, IgA, IgM and IgE during pregnancy. *Obstetrics and Gynaecology* **52**, 415.
- Amman, A. J. and Stiehm, E. R. (1966). Immunoglobulin levels in colostrum and breast milk, and serum from formula and breast fed newborns.

- Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **122**, 1098.
- Andresen, R. H. and Monroe, C. W. (1962). Experimental study of the behaviour of adult human skin homografts during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **84**, 1096.
- Apffel, C. A. and Peters, J. H. (1969). Tumors and serum glycoproteins. The 'symbodies'. *Progress in Experimental Tumor Research* **12**, 1.
- Aster, R. H. (1972). Platelet kinetics. In *Hematology*, p.1141. Ed. by W. J. V. Williams and E. Beutler. McGraw Hill, New York.
- Attwood, H. D. and Park, W. W. (1961). Embolism to the lungs by trophoblast. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* **68**, 611.
- Aw, S. E. and Chan, K. C. (1973). A trophoblastic antigen present in the sera of pregnant women. *Medical Journal of Australia* **2**, 119.
- Bachmann, R. (1965). Studies in the serum  $\gamma$ -A-globulin level III. The frequency of  $\alpha$ - $\gamma$ -A globulinaemia. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* **17**, 316.
- Bardawill, W. A., Mitchell, G. W., McKeogh, R. P. and Marchant, D. J. (1962). Behaviour of skin homografts in human pregnancy. *American Journal of Obstetrics* **84**, 1283.
- Barnett, A. J. (1974). *Scleroderma (Progressive systemic sclerosis)* Charles C Thomas, Springfield, Illinois.
- Bar-Shany, S. and Herbert, V. (1967). Transplacentally acquired antibody to intrinsic factor with vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Blood* **30**, 777.
- Beal, R. W. (1979). Non-Rhesus (D) blood group isoimmunization. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **6**, 493
- Beck, J. S., Oakley, C. L. and Rowell, N. R. (1966). Transplacental passage of anti-nuclear antibody. *Archives of Dermatology* **93**, 656.
- Becker, J. C. (1948). Aetiology of eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Empire* **55**, 756.
- Beckman, G., Schoulz, B. von. and Stigbrand, T. (1973). 'Pregnancy zone' protein in sera from patients with prostatic cancer treated with oestrogens. *Urological Research* **1**, 67.
- Beckman, G., Schoulz, B. von. and Stigbrand, T. (1974). The 'pregnancy zone' protein and fetal welfare. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* **53**, 59.
- Beer, A. E. (1975a). Immunogenetic determinants of the size of the fetoplacental unit and their modus operandi. *European Journal of Obstetrics, Gynaecology and Reproduction Biology* **5**, 135.
- Beer, A. E. (1975b). Immunologic benefits and hazards of milk in the maternal-perinatal relationship. In *Necrotizing Enterocolitis in the Newborn Infant*, p.48. Ed. by T. D. Moore. Ross Laboratories, Columbus, Ohio.
- Beer, A. E. and Billingham, R. E. (1971). Immunobiology of mammalian reproduction. *Advances in Immunology* **14**, 1.

- Beer, A. E., Billingham, R. E. and Yang, S. L. (1972). Further evidence concerning the autoantigenic status of the trophoblast. *Journal of Experimental Medicine* **135**, 1177.
- Behrman, S. J. (1971). Implantation as an immunologic phenomenon. In *The Biology of the Blastocyst*, p.479. Ed. by R. J. Blandau. Chicago University Press, Chicago.
- Behrman, S. J. and Lieberman, M. E. (1973). Biosynthesis of immunoglobulins in the human cervix. In *The Biology of the Cervix*, p.235. Ed. by R. J. Blandau and M. S. Moghissi. Chicago University Press, Chicago.
- Beischer, N. A. and Fortune, D. W. (1968). Significance of chromatin patterns in cases of hydatidiform mole with an associated fetus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **100**, 276.
- Bell, W. R. (1977). Hematologic abnormalities in pregnancy. *Medical Clinics of North America* **61**, 165.
- Bellanti, J. A. and Jurlado, R. C. (1976). Immunology and resistance to infection. In *Infectious diseases of the fetus and newborn infants*, p.33. Ed. by R. E. Remington and A. S. Klein. Saunders, Philadelphia.
- Benster, B. and Wood, E. J. (1970). Immunoglobulin levels in normal pregnancy and pregnancy complicated by hypertension. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* **77**, 518.
- Bhuyan, U. N. and Malaviya, A. N. (1978). Deficiency of T cells in blood and tissues and severity of infections in systemic lupus erythematosus. *Indian Journal of Medical Research* **67**, 269.
- Birkeland, S. A. and Kristoffersen, K. (1977). Cellular immunity in pregnancy: blast transformation and rosette formation of maternal T and B lymphocytes. A cross-section analysis. *Clinical and Experimental Immunology* **30**, 408.
- Birkeland, S. A., Teisner, B., Schilling, W. *et al.* (1979). Effect of pregnancy zone protein on leucocyte migration inhibition, lymphocyte transformation and rosette formation by lymphocytes. *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica*, Section C **87**, 235.
- Bjorksten, B., Soderstrom, T., Damber, M. G. *et al.* (1978). Polymorphonuclear leucocyte function during pregnancy. *Scandinavian Journal of Immunology* **8**, 257.
- Bjune, D., Duncan, Eliz. St. C., Barnetsen, R. and Mekom, R. (1978). In vitro modulation of lymphocyte response to phytohaemagglutinin by plasma in mother and baby at the time of birth. Increased lymphocyte responses in babies of mothers with lepromatous leprosy. *Clinical and Experimental Immunology* **32**, 517.
- Blanford, A. T. and Murphy, B. E. P. (1977). In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone and cortisol by the human placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **127**, 264.
- Bodmer, W. F. (1975). Genetic markers, evolution and selection. In *Transfusion and Immunology*, p.36. Ed. by E. Ikkala and A. Nykanen. Vammalan Kirjapaino Oy, Vammala, Helsinki.

- Boettcher, B. (1977). Immunological influence on human fertility. *Proceedings of the workshop on immunology in human reproduction*. Academic Press, Sydney.
- Bohn, H. (1971). Nachweis und charakterisierung von Schwangerschafts-proteinen in der menschlichen placenta, sowie, ihre quantitative immunologische bestimmung im serum schwangerer frauen. *Archiv für Gynäkologie* **210**, 440.
- Bohn, H. (1974). Isolierung, charakterisierung und quantitative immuno-logische bestimmung der steroid-bindindin beta-globulins. *Beut* **29**, 17.
- Bonforte, R. J. Topilsky, M., Siltzbach, L. E. and Glade, P. R. (1972). Phytohaemagglutinin skin test: A possible in vivo measure of cell-mediated immunity. *Journal of Pediatrics* **81**, 775.
- Bonnard, G. D. and Lemnos, L. (1972). The cellular immunity of mother versus child at delivery: sensitization in unidirectional mixed lymphocyte culture and subsequent <sup>51</sup>Cr-release cytotoxicity test. *Transplant Proceedings* **4**, 177.
- Boss, J. H. (1965). Antigenic relationships between placenta and kidney in humans. *Obstetrics and Gynecology* **93**, 574.
- Bradbury, S., Billington, W. D., Kirby, D. R. S. and Williams, E. A. (1970). Histochemical characterization of the surface mucoprotein of normal and abnormal human trophoblast. *Histochemistry Journal* **2**, 263.
- Brody, S. (1969). Protein hormones and hormonal peptides from the placenta. In *Foetus and Placenta*, p.299. Ed. by A. Klopper and E. Diczfalusy. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Browne, J. C. M. and Veall, N. (1963). The maternal placental blood flow in normotensive and hypertensive women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* **60**, 141.
- Buckley, R. H., Schiff, R. I. and Amos, D. B. (1972). Blocking of autologous and homologous leucocyte responses by human alloimmune plasmas: a possible in vitro correlate of enhancement. *Journal of Immunology* **108**, 34.
- Bulmer, R. and Hancock, K. W. (1977). Depletion of circulating T lymphocytes in pregnancy. *Clinical and Experimental Immunology* **28**, 302.
- Butler, J. E. (1979). Immunologic aspects of breast feeding. Antiinfectious activity of breast milk. *Seminars in Perinatology* **3**, 255.
- Caldwell, J. L., Stites, D. P. and Fudenberg, H. H. (1975). Human chorionic gonadotropin: effects of crude and purified preparations on lymphocyte responses to phytohaemagglutinin and allogeneic stimulation. *Journal of Immunology* **115**, 1249.
- Caretti, N., Fagiolo, U., Zanetti, M. and Chiamonte, P. (1974). Association of anti-HLA antibodies with toxemia in pregnancy. In *Immunology in Obstetrics and Gynaecology*, p.221. Ed. by A. Centaro and N. Carretti. Excerpta Medica, Amsterdam.
- Carr, D. H. (1971). Chromosomes and abortion. *Advances in Human Genetics* **2**, 207.

- Carr, M. C., Leiber, E. and Fudenberg, H. H. (1970). In vitro cytolysis by human fetal lymphocytes. *Cell Immunology* **1**, 455.
- Carr, M. C., Stites, D. P. and Fudenberg, H. H. (1973). Cellular immune aspects of the human fetal maternal relationship. II. In vitro response of gravida lymphocytes to phytohemagglutinin. *Cell Immunology* **8**, 448.
- Carsten, M. E. (1968). Regulation of myometrial composition, growth and activity. In *Biology of Gestation*, p.355. Vol. 1. Ed. by N. Assali. Academic Press, New York.
- Caton, W. L., Roby, C. C., Duncan, E. *et al.* (1951). The circulatory red cell volume and body hematocrit in normal pregnancy and the puerperium. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **61**, 1207.
- Cederqvist, L. L., Ewool, L. C., Bonsnes, R. W. and Litwin, S. D. (1978). Detectability and pattern of immunoglobulins in normal amniotic fluid throughout gestation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **130**, 220.
- Cederqvist, L. L., Queeman, J. T., Gadow, E. C. *et al.* (1972). The origin of gamma G globulins in human amniotic fluid. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **113**, 838.
- Cepellini, R., Bonnard, G. D., Coppo, G. *et al.* (1971). Mixed leukocyte cultures and HLA antigens. 1. Reactivity of young fetuses, newborns and mothers at delivery. *Transplant Proceedings* **3**, 58.
- Cerni, C., Tatra, G. and Bohn, H. (1977). Immunosuppression by human placenta lactogen (HPL) and the pregnancy specific  $\beta_1$  glycoprotein (SP-1). Inhibition of mitogen induced lymphocyte transformation. *Archiv für Gynäkologie* **223**, 1.
- Chandra, R. K. (1974). Immunocompetence in low birthweight infants after intrauterine malnutrition. *Lancet* **ii**, 1393.
- Chandra, R. K. (1975). Fetal malnutrition and post-natal immunocompetence. *American Journal of Diseases of Children* **129**, 450.
- Chandra, R. K. (1976). Levels of IgG subclasses, IgA, IgM and tetanus anti-toxin in paired maternal and foetal sera: Findings in healthy pregnancy and placental insufficiency. In *Maternofoetal transmission of immunoglobulins*, p.77. Ed. by W. A. Hemmings. Cambridge University Press, London.
- Chandra, R. K., Ali, S. K., Kuttu, K. M. and Chandra, S. (1977). Thymus-dependent lymphocytes and delayed hypersensitivity in low birth-weight infants. *Biology of the Neonate* **31**, 15.
- Chaplin, H. Jr., Cohen, R., Bloomberg, G. *et al.* (1973). Pregnancy and idiopathic autoimmune hemaolytic anaemia. A prospective study during six months gestation and three months postpartum. *British Journal of Haematology* **24**, 219.
- Chipperfield, E. J. and Evans, B. A. (1972). The influence of local infection on immunoglobulin formation in the human endocervix. *Clinical and Experimental Immunology* **11**, 219.
- Chorzelski, T. P., Jablonska, S., Beutner, E. H. *et al.* (1976). Herpes gestationis with identical lesions in the newborn. *Archives of Dermatology* **112**, 1129.

- Ciba (1979). Symposium 62. *Symposium on Sex Hormones and Behaviour*. Ed. by Ruth Porter and Julie Whelan. Excerpta Medica, Amsterdam.
- Claman, H. N. (1972). Corticosteroids and lymphoid cells. *New England Journal of Medicine* **287**, 388.
- Clemens, L. E., Siiteri, P. K. and Stites, D. P. (1979). Mechanism of immunosuppression of progesterone in maternal lymphocyte activation during pregnancy. *Journal of Immunology* **122**, 1978.
- Cockburn, W. C. (1969). World aspects of the epidemiology of rubella. *American Journal of Diseases of Children* **118**, 112.
- Coen, R., Grush, O. and Kauder, E. (1969). Studies on bacterial activity and metabolism of the leucocyte in full term neonates. *Journal of Pediatrics* **75**, 400.
- Cohen, A. S. (1979). *Rheumatology and Immunology*. Grune and Statton, New York.
- Commonwealth Serum Laboratories, Melbourne (1979). *The Immunoglobulins*
- Connell, J. T., Connell, E. B. and Lidd, D. (1967). Studies on the placental transfer of skin-sensitizing antibody, specific binding of a ragweed fraction and immunoglobulins. *Journal of Allergy* **39**, 57.
- Contractor, S. R. and Davies, H. (1973). Effects of HCS and HCG on phytohaemagglutinin induced lymphocyte transformation. *Nature New Biology* **243**, 284.
- Cooperband, S. R., Bonderick, H., Schmid, K. and Mannick, J. A. (1968). Transformation of human lymphocytes: inhibition by homologous alpha globulin. *Science* **159**, 1243.
- Cote, C. J., Neuwissen, H. J. and Pickering, R. (1974). Effect on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *Journal of Pediatrics* **85**, 324.
- Cox, J. B. (1965). Disseminated lupus erythematosus in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* **26**, 511.
- Cramer, D. V., Kunz, H. W. and Gill, T. J. (1974). Immunologic sensitization prior to birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **120**, 431.
- Cruikshank, J. M., Morris, R., Butt, W. R. and Crooke, A. C. (1970). The relationship of total and differential leucocyte counts with urinary oestrogen and plasma cortisol levels. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* **77**, 64.
- Cruveiller, J., Harpey, P., Veron, P. *et al.* (1970). Lupus erythemateux systemique, *Archives françaises de pédiatrie* **27**, 195.
- Cukor, G., Blacklow, N., Capozza, F. *et al.* (1978). Secretory IgA antibody to human rotavirus in human milk 6-9 months post partum. *Lancet* **iii**, 632.
- Curl, C. W. (1971). Immunoglobulin levels in amniotic fluid. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **109**, 408.
- Currie, G. A. and Bagshawe, K. D. (1967). The masking of antigens on trophoblast and cancer cells. *Lancet* **i**, 708.
- Currie, G. A., van Doornick, W. and Bagshawe, K. D. (1968). Effect of neuraminidase on the immunogenicity of early mouse trophoblast. *Nature (London)* **219**, 191.

- Curzen, P. (1968). The antigenicity of human placenta. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* **75**, 1128.
- Curzen, P., Gaugas, J. M. and Jones, E. (1973). In-vitro studies to investigate fetomaternal immunological relationships in pregnancy. In *First International Congress of Immunology in Obstetrics and Gynecology*, p.19. Excerpta Medica, Amsterdam.
- Damber, M. G., von schoultz, B., Solheim, F. *et al.* (1976). A quantitative study of the pregnancy zone protein in sera from women taking oral contraceptives. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **124**, 289.
- Damber, M. G., von Schoultz, B., Solheim, F. *et al.* (1978). Prognostic value of the pregnancy zone protein during early pregnancy in spontaneous abortions. *Obstetrics and Gynecology* **51**, 677.
- D'Amelio, R., Bilotta, P., Pache, A. and Auiti, F. (1979). Circulating immune complexes in normal pregnant women and in some conditions complicating pregnancy. *Clinical and Experimental Immunology* **37**, 33.
- Davey, M. (1979). The prevention of Rhesus isoimmunization. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **6**, 509.
- De Horatius, R. J. and Messner, R. P. (1975). Lymphocytotoxic antibodies in family members of patients with systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Investigation* **55**, 1254.
- Desai, R. G. and Creger, W. P. (1963). Maternofetal passage of leucocytes and platelets in man. *Blood* **21**, 665.
- Desai, R. G., McCutcheon, E., Little, B. and Driscoll, S. G. (1966). Feto-maternal passage of leucocytes and platelets in erythroblastosis. *Blood* **27**, 858.
- Devoe, L. D. and Taylor, R. L. (1979). Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **135**, 473.
- Diaz-Jouanen, E., Williams, R. C. and Strickland, R. G. (1975). Age-related changes in T and B cells. *Lancet* **i**, 688.
- Dickins, A. M., Richardson, J. R. E. and Pike, L. A. (1956). Further observations on ABO blood group frequency and toxæmia of pregnancy. *British Medical Journal* **1**, 776.
- Dodson, M. G., Kerman, R. H., Lange, C. F. *et al.* (1977). T and B cells in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* **49**, 299.
- Donaldson, L. B. and Dealvarez, R. R. (1962). Further observations in lupus erythematosus associated with pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **83**, 1461.
- Dosset, J. H. (1972). Microbial defenses of the child and man. *Pediatric Clinics of North America* **19**, 355.
- Douglas, G. W., Thomas, L., Carr, M. *et al.* (1959). Trophoblast in the circulating blood during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **78**, 960.
- Doutwaite, R. M. and Urbach, G. I. (1971). In vitro antigenicity of trophoblast. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **109**, 1023.

- Eddidin, M. (1972). Histocompatibility genes, transplantation antigens and pregnancy. In *Transplantation Antigens: Markers of Biological Individuality*, p.75. Ed. by B. D. Kahan and R. A. Reisfeld. Academic Press, New York and London.
- Edwards, R. G. and Johnson, M. H. (1976). *Physiological Effects of Immunity against Reproductive Hormones*. Cambridge University Press, London.
- Ellis, F. A. and Bereston, E. S. (1952). Lupus erythematosus associated with pregnancy and menopause. *Archives of Dermatology and Syphilology (Chicago)* **65**, 170.
- Emmrich, P., Birke, T. and Gödel, E. (1975). Beitrag zur Morphologie der myometrialen und dezidualen arterien bei normalen Schwangerschaften, EPH-gestosen und mütterlichem Diabetes mellitus. *Pathologia et microbiologia* **43**, 38.
- Emödi, G. and Just, M. (1974). Interferon production by lymphocytes in human milk. *Scandinavian Journal of Immunology* **3**, 157.
- Epstein, H. C. and Litt, J. Z. (1961). Discoid lupus erythematosus in a newborn infant. *New England Journal of Medicine* **265**, 1106.
- Estes, D. and Larson, D. L. (1965). Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **8**, 307.
- Evans, H. E., Akpatar, S. O. and Gloss, L. (1971). Serum immunoglobulin levels in premature and full term infants. *American Journal of Clinical Pathology* **56**, 416.
- Evans, T. J., Ryley, H. C., Neale, L. M. *et al.* (1978). Effect of storage and heat on antimicrobial proteins in human milk. *Archives of Disease in Childhood* **53**, 239.
- Faulk, W. P. and Johnson, P. M. (1977). Immunological studies of human placenta: identification and distribution of proteins in mature chorionic villi. *Clinical and Experimental Immunology* **27**, 365.
- Faulk, W. P., van Loghem, E. and Sticker, G. P. (1974). Maternal antibody to fetal light chain (InV) antigen. *American Journal of Medicine* **56**, 393.
- Faulk, W. P., Sanderson, A. R. and Temple, A. (1973). Distribution of MHC antigens in human placental chorionic villi. *Transplantation Proceedings* **9**, 1379.
- Faulk, W. P. and Temple, A. (1976). Distribution of  $\beta_2$  microglobulin and HL-A in chorionic villi of human placenta. *Nature (London)* **262**, 799.
- Feeney, J. G., Tovey, L. A. D. and Scott, J. S. (1977). Influence of previous blood transfusion on incidence of preeclampsia. *Lancet* **i**, 874.
- Ferguson, A. C. (1978). Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *Journal of Paediatrics* **93**, 52.
- Ferguson, A. C., Lawlor, G. J. Jr., Oh, W. *et al.* (1974). Decreased rosette-forming lymphocytes in malnutrition and intrauterine growth retardation. *Journal of Paediatrics* **85**, 717.
- Festenstein, H. and Demant, P. (1978). *HLA and H-2. Basic Immunogenetics, Biology and Clinical Relevance*. Edward Arnold, London.
- Finn, R., Hill, C. A., St. Davis, J. C. *et al.* (1977). Fetomaternal bidirectional lymphocyte reaction and survival of fetal allograft. *Lancet* **ii**, 1200.

- Finn, R., Hill, C. A. St., Goven, A. J. *et al.* (1972). Immunological responses in pregnancy and survival of fetal homograft. *British Medical Journal* 3, 150.
- Fireman, P., Zuchowski, D. A. and Taylor, P. M. (1969). Development of human complement system. *Journal of Immunology* 103, 25.
- Fisher, J. M. and Taylor, K. B. (1967). Placental transfer of gastric antibodies. *Lancet* i, 695.
- Fleet, W. F. Jr., Benz, E. W. Jr., Jarzon, D. T. *et al.* (1974). Fetal consequences of maternal rubella immunization. *Journal of the American Medical Association* 227, 621.
- Forman, M. L. and Stiehm, E. E. (1969). Impaired opsonic activity but normal phagocytosis in low birth weight infants. *New England Journal of Medicine* 281, 926.
- Fowler, R., Schubert, W. K. and West, C. D. (1960). Acquired partial tolerance to homologous skin grafts in the human infant at birth. *Annals of the New York Academy of Sciences* 87, 403.
- Fox, H. and Elston, C. W. (1978). *Pathology of the Placenta*. W. B. Saunders, London.
- Freedolph, D. A., Ushyima, R. N. and Larson, C. L. (1974). Recurrent herpes genitalis, treatment with BCG. *Obstetrics and Gynecology* 43, 797.
- Friedman, E. A. and Rutherford, J. W. (1956). Pregnancy and lupus erythematosus. *Obstetrics and Gynecology* 8, 601.
- Fuchs, T., Hammarstrom, L., Smith, E. and Brundin, J. (1977). In vivo suppression of uterine lymphocytes during early human pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 56, 151.
- Fucillo, D. A., Steele, R. W., Hensen, S. A. *et al.* (1974). Impaired cellular immunity to rubella virus in congenital rubella. *Infection and Immunity* 9, 81.
- Fudenberg, H. H., Stites, D. P., Caldwell, J. L. and Wells, J. V. (eds.) (1976). *Basic and Clinical Immunology*. Lange Medical Publications, Los Altos.
- Fulginiti, V. A. and Sieber, O. F. (1973). Immune mechanisms in infectious diseases. In *Immunologic disorders in infants and children*, p.551. Ed. by E. F. Stiehm and V. A. Fulginiti. W. B. Saunders, Philadelphia.
- Fullerton, W. T., Hytten, F. E., Klopper, A. I. and McKay, E. (1965). A case of quadruplet pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 72, 791.
- Fye, K., Monstropoulos, H. and Talal, N. (1976). Rheumatoid diseases. In *Basic and Clinical Immunology*, p.360. Ed. by H. H. Fudenberg, D. P. Stites, J. L. Caldwell and J. V. Wells, Lange Medical Publishers, Los Altos.
- Gamsu, H. (1973). Intrauterine bacterial infections. In *Intrauterine infections*, p.135. Cibi Foundation Symposium 10. Ed. by K. Elliott and J. Knight. Elsevier, Amsterdam.
- Garewal, G., Sehgal, S., Aikat, B. K. and Gupta, A. N. (1978). Cell mediated immunity in pregnant patients with and without a previous history of spontaneous abortions. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 85, 221.

- Garsenstein, M. Pollak, V. E. and Kark, R. M. (1962). Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *New England Journal of Medicine* **267**, 165.
- Gatti, R. A., Yunis, E. J. and Good, R. A. (1973). Characterisation of a serum inhibitor of MLC reactions. *Clinical and Experimental Immunology* **13**, 427.
- Gaugas, J. M. and Curzen, P. (1978). Polyamine interaction with pregnancy serum in suppression of lymphocyte transformation. *Lancet* **i**, 18.
- Gentz, J. C. H. and Cornblath, M. (1969). Transient diabetes of the newborn. *Advances in Pediatrics* **16**, 345.
- Gill, T. J. (1977). Chimerism in humans. *Transplantation Proceedings* **9**, 1423.
- Githens, J. A., Muschenheim, S., Fulginiti, V. A., Robinson, A., and Kay, H. E. M. (1969). Thymic aplasia with XX/XY lymphoid chimerism secondary to probable maternal-fetal transfusion. *Journal of Pediatrics* **75**, 87.
- Gitlin, D. (1971). Development and metabolism of the immune globulins. In *Immunological Competence*, p.1. Ed. by B. M. Kagan and E. R. Stiehm. Year Book Medical Publications, Chicago.
- Gitlin, D. and Biasucci, A. (1969). Development of  $\gamma$ G,  $\gamma$ A,  $\gamma$ M,  $\beta_{1c}$ ,  $\beta_{1a}$ ,  $C'_{1}$  esterase inhibitor, ceruloplasmin, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen,  $\alpha_1$  anti-trypsin, orosomucoid,  $\beta$  lipoprotein,  $\alpha_2$  macroglobulin, and prealbumin in the human conceptus. *Journal of Clinical Investigation* **48**, 1433.
- Gitlin, D. and Boesman, M. (1966). Serum  $\alpha$ -feto protein, albumin and  $\gamma$  G-globulin in the human conceptus. *Journal of Clinical Investigation* **45**, 1826.
- Gleicher, N., Beers, P., Kerenyi, T. D. *et al.* (1980). Leukocyte migration enhancement as an indicator of immunoglobulin enhancement. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **136**, 1.
- Goldblum, R. M., Ahlstedt, S., Carlsson, B. *et al.* (1975). Antibody forming cells in human colostrum after oral immunisation. *Nature (London)* **257**, 797.
- Good, W. (1974). Maternal serum sialomucins during and after normal pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* **81**, 878.
- Gotoff, S. P. (1974). Neonatal immunity. *Journal of Pediatrics* **85**, 148.
- Gotze, O. and Mullet-Eberhard, H. J. (1971). The  $C_3$  activator system: An alternate pathway of complement activation. *Journal of Experimental Medicine* **134**, 905.
- Granberg, C., Hirvonen, T. and Toivanen, P. (1979). Cell mediated lympholysis by human maternal and neonatal lymphocytes: mother's reactivity against neonatal cells and vice versa. *Journal of Immunology* **123**, 2563.
- Greenberg, M., Jacobziner, H., Pakter, J. *et al.* (1958). Maternal mortality in the epidemic of Asian influenza, New York City, 1957. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **76**, 897.
- Grigor, R., Edmonds, J., Lewkonja, R. *et al.* (1978). Systemic lupus erythematosus; a prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases* **37**, 121.

- Grigor, R., Shervington, P. C., Hughes, G. R. V. and Hawkins, D. F. (1977). Outcome of pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* **70**, 99.
- Gross, S. J. (1966). Human blood group A substance in human endometrium and trophoblast localized by chromtographed rabbit antisera. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **95**, 1149.
- Gurevitch, J. and Nelken, D. (1957). Studies on platelet antigens. III Rh-Hr antigens in platelets. *Vox sanguinis (Basel)* **2**, 342.
- Gusdon, J. P. (1969). Fetal and maternal immunoglobulin levels in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **103**, 895.
- Gusdon, J. P. (1971). Immunologic studies of the fetal allograft. *Obstetrics and Gynecology* **37**, 192.
- Gusdon, J. P. (1976). The effects of active and passive immunity to human placental lactogen. In *Physiological Effects of Immunity against Reproductive Hormones*, p.205. Ed. by R. G. Edwards and M. H. Johnson. Cambridge University Press, London.
- Gusdon, J. P. and Prichard, D. (1972). Immunoglobulin D in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **112**, 867.
- Halbrecht, I. and Komlos, L. (1968). Lymphocyte transformation in mixed wife-husband leucocyte cultures in abortions and in hydatidiform moles. *Obstetrics and Gynecology* **31**, 173.
- Hammarström, L., Fuchs, T. and Smith, C. I. E. (1979). The immunosuppressive effect of human glucoproteins and their possible role in the non-rejection process during pregnancy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica* **58**, 417.
- Hardy, J. B., McCracken, G. H. Jr., Gilkeson, M. R. *et al.* (1969). Adverse fetal outcome following maternal rubella after the first trimester of pregnancy. *Journal of the American Medical Association* **207**, 2414.
- Hardyment, A. F., Salvador, H. S., Towell, M. E. *et al.* (1979). Follow-up of intrauterine transfused surviving children. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **133**, 235.
- Harlap, S. and Davies, A. M. (1974). Maternal blood group A and preeclampsia. *British Medical Journal* **3**, 171.
- Harris, R. E. and Gibb, C. E. (1966). Pregnancy and lupus erythematosus. *Texas Med* **62**, 57.
- Harris, R. E. and Lordon, R. E. (1976). The association of maternal lymphocytotoxic antibodies with obstetric complications. *Obstetrics and Gynecology* **48**, 302.
- Hay, D. L., Barrie, J. U., Davison, G. B. *et al.* (1979). The relation between maternal serum alpha fetoprotein levels and fetomaternal haemorrhage. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **86**, 516.
- Hayes, K. (1974). Prenatal viral infection with particular reference to cytomegalovirus. *Australian Paediatrics Journal* **10**, 56.
- Hayward, A. R. (1977). *Immunodeficiency*. Edward Arnold, London.
- Hayward, A. R. and Ezer, G. (1974). Development of lymphocyte populations in the human foetal thymus and spleen. *Clinical and Experimental*

- Immunology* 17, 169.
- Hemmings, W. A. (Ed.) (1976). *Maternal transmission of immunoglobulins*. Cambridge University Press, London.
- Herrmann, C. Jr. (1971). The familial occurrence of myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 183, 334.
- Hess, M. W. (1968). *Experimental thymectomy. Possibilities and limitations*. Springer-Verlag, Berlin.
- Hobbs, J. R. (1968). Secondary antibody deficiency. *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 61, 883.
- Hobbs, J. R. (1975). IgM deficiency. In *Immunodeficiency in Man and Animals*, p.112. Birth Defects Original Article Series, Vol. XI. Alan R. Liss, New York.
- Hodari, A. A. (1967). Chronic uterine ischaemia and reversible experimental 'toxaemia of pregnancy'. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 97, 597.
- Hosking, C. S., Fitzgerald, M. G. and Shelton, M. J. (1978). The immunological investigation of children with recurrent infections. *Australian Paediatrics Journal (Supplement)* 13, 1.
- Howe, C. W. S. (1975). Lymphocyte physiology during pregnancy: in vivo and in vitro studies. In *Immunobiology of Trophoblast*, p.131. Ed. by R. G. Edwards, C. W. S. Howe and M. H. Johnson. Cambridge University Press, London.
- Hurlimann, J., Dayal, R. and Gloor, E. (1978). Immunoglobulins and secretory component in endometrium and cervix: influence of inflammation and carcinoma. *Virchows Archiv fur pathologische, Anatomie und histologie* 377, 211.
- Hutcheson, R. B., Anderson, T. D. and Holborow, E. J. (1974). Cervical plasma cell population in infertile patients. *British Medical Journal* 3, 783.
- Hyttén, F. E. and Leitch, I. (1971). *The physiology of human pregnancy*, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford.
- Ishizaka, T., Siam, C. M. and Ishizaka, K. (1972). Complement fixation by aggregated IgE through alternate pathway. *Journal of Immunology* 108, 848.
- Irino, T., Okuda, T. and Grollman, A. (1967). Changes induced in the glomeruli of the kidney of rats by placental extracts as observed with the electron microscope. *American Journal of Pathology* 50, 421.
- Jaameri, K., Koivuniemi, A. P. and Carpen, E. O. (1965). Occurrence of trophoblasts in the blood of toxæmic patients. *Gynécologia* 160, 315.
- Jackson, R. (1964). Discoid lupus in a newborn infant of a mother with lupus erythematosus. *Pediatrics* 33, 425.
- Jenkins, D. M., Acres, M. G., Peters, J. and Riley, J. (1972). Human chorionic gonadotropin and the fetal allograft. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 114, 13.
- Jenkins, D. M., Good, W. and Good, S. M. (1973). Serum seromuroid and the maternopaternal mixed leucocyte reaction following previous severe pre-eclampsia. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the*

- British Commonwealth* **80**, 19.
- Jenkins, D. M. and Hancock, K. W. (1972). Maternal unresponsiveness to paternal histocompatibility antigens in human pregnancy. *Transplantation* **13**, 618.
- Jenkins, D. M., Need, J. and Rajah, S. M. *et al.* (1977). Deficiency of specific HLA antibodies in severe pregnancy pre-eclampsia. *Clinical and Experimental Immunology* **27**, 485.
- Johansen, K., Festenstein, H. and Burke, J. (1974). Possible relationships between maternal HL-A antibody formation and fetal sex. Evidence for a sex-linked histocompatibility system in man. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* **81**, 781.
- Johansson, S. G. O. (1968). Serum IgND levels in healthy children and adults. *International Archives of Allergy and Applied Immunology* **34**, 1.
- Johnson, T. R., Banner, E. A. and Winkelman, R. K. (1964). Scleroderma and pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* **23**, 467.
- Johnston, R. B., Altenburger, K. M., Atkinson, A. N. and Surry, R. (1979). Complement in the newborn infant. *Pediatrics* **64/5** (Suppl.) 781.
- Jones, G. S. (1968). Endocrine functions of the placenta. In *Intrauterine development*, p.68. Ed. by A. C. Barnes. Lea and Febiger, Philadelphia.
- Jones, W. R. (1972). Cord serum immunoglobulin levels in 'small-for-dates' babies. *Australian Paediatrics Journal* **8**, 30.
- Jones, W. R., Asher, M. I., Rutherford, C. J. and Munro, H. M. (1977). Autoimmune (idiopathic) thrombocytopenic purpura in pregnancy and the newborn. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **84**, 679.
- Jones, W. R. and Payne, R. B. (1967). Effect of mode of delivery on immunoglobulin G concentration in the newborn. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **99**, 1160.
- Kaplan, D. and Diamond, H. (1965). Rheumatoid arthritis and pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **8**, 286.
- Karlen, J. R. and Cook, W. A. (1974). Renal scleroderma and pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* **44**, 349.
- Kasakura, S. (1971). A factor in maternal plasma during pregnancy that suppresses the reactivity of mixed leucocyte cultures. *Journal of Immunology* **107**, 1296.
- Kay, H. E. M., Doe, J. and Hockley, A. (1970). Response of human foetal thymocytes to phytohaemagglutinin (PHA). *Immunology* **18**, 393.
- Kaye, M. D. and Jones, W. R. (1971). Effect of human chorionic gonadotropin on in vitro lymphocyte transformation. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **109**, 1029.
- Kelly, J. K. and Fox, H. (1979). The local immunological defence system of the human endometrium. *Journal of Reproductive Immunology* **1**, 39.
- Khalid, B. A. K., Hamilton, N. T. and Cauchi, M. N. (1976). Binding of thyroid microsomes by lymphocytes from patients with thyroid disease and normal subjects. *Clinical and Experimental Immunology* **23**, 28.
- Kirby, D. R. S., Billington, W. D., Bradbury, S. and Goldstein, D. J. (1964). Antigen barrier of the mouse placenta. *Nature (London)* **204**, 548.

- Kitzmler, J. L. (1978). Autoimmune disorders. Maternal, fetal and neonatal risks. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **21**, 385.
- Kitzmler, J. L. and Bernischke, K. (1973). Immunofluorescent study of placental bed vessels in pre-eclampsia of pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **115**, 248.
- Klapper, D. G. and Mendenhall, H. W. (1971). Immunoglobulin D concentration in pregnant women. *Journal of Immunology* **107**, 912.
- Kliegman, R. M. (1979). Neonatal necrotizing enterocolitis: Implications for an infectious disease. *Pediatric Clinics of North America* **26**, 327.
- Knoblock, V. (1976). Fetomaternal relationship in normal pregnancy in mixed lymphocyte cultures. *Archiv für Gynäkologie* **220**, 249.
- Knoblock, V., Jouja, V. and Sternova, H. (1974). IgE in serum von schwangeren frauen. *Zentralblatt für Gynäkologie* **96 (38)**, 1190.
- Knox, G. E., Stagno, S., Volankis, J. E. and Huddleston, J. F. (1978). A search for antigen-antibody complexes in pre-eclampsia: Further evidence against immunologic pathogenesis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **132**, 87.
- Knupp, M. Z. and O'Leary, J. A. (1971). Pregnancy and scleroderma. Systemic sclerosis. *Journal of the Florida Medical Association* **58**, 28.
- Kodowaki, J., Thompson, R. J. and Zeulzer, W. W. (1965). XX/XY lymphoid chimaerism in congenital immunological deficiency syndrome with thymic aplasia. *Lancet* **ii**, 1152.
- Kohler, P. F. and Farr, R. S. (1966). Elevation of cord over maternal IgG immunoglobulin. Evidence of an active transport mechanism. *Nature (London)* **210**, 1070.
- Koren, Z., Behrman, S. J. and Paine, P. J. (1969). Antigenicity of trophoblastic cells indicated by fluorescein technique. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **104**, 50.
- Kraehenbuhl, J. P., Bron, C. and Sordat, B. (1979). Transfer of humoral secretory and cellular immunity from mother to offspring. In *Perinatal Pathology*, p.105. Ed. by E. Grundman. Current topics in pathology, no. 66. no. 66. Springer-Verlag, Berlin.
- Lampkin, B. C., Shore, N. A. and Chadwick, D. (1966). Megaloblastic anaemia of infancy secondary to maternal pernicious anaemia. *New England Journal of Medicine* **274**, 1168.
- Lancet* editorial (1979). Sterilization of human milk. April 28, p.913.
- Laros, R. K. and Sweet, R. L. (1975). Management of idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **122**, 181.
- Lascelles, A. K., Gurner, B. W. and Coombs, R. R. (1969). Some properties of human colostrum cells. *Australian Journal of Biology and Medical Science* **47**, 349.
- Lauritsen, J. G., Grunnet, N. and Jensen, O. M. (1975). Maternal-fetal ABO incompatibility as a cause of spontaneous abortion. *Clinical Genetics* **7**, 308.

- Lawley, T. J., Hertz, K. C., Wade, T. R. *et al.* (1979). Pruritic urticarial papules and plaques of pregnancy. *Journal of the American Medical Association* **241**, 1696.
- Lawton, A. R., Self, S., Royal, S. A. and Cooper, M. D. (1973). Ontogeny of B lymphocytes in the human fetus. *Clinical Immunology and Immunopathology* **1**, 84.
- Lawton, J. W. M. and Shortridge, K. F. (1977). Protective factors in human breast milk and colostrum. *Lancet* **i**, 253.
- Leiken, S., Mochir-Fatemi, F. and Park, K. (1968). Blast transformation of lymphocytes from newborn human infants. *Journal of Pediatrics* **72**, 510.
- Lester, E. P., Miller, J. B., Baron, J. N. and Yachnin, S. (1978). Inhibition of human lymphocyte transformation by human alpha-fetoprotein (HAFP): Studies on the mode of HAFP action and the role of HAFP polymorphism. *Immunology* **34**, 189.
- Levanon, Y. and Rossetini, S. M. (1968). Presence of circulating placental antigens and antibodies in toxemic and normal pregnancy patients. *Zeitschrift für Immunitäts forschung und experimentelle Therapie* **136**, 178.
- Leventhal, B. G., Buell, D. N., Yankee, R. *et al.* (1970). In *Proceedings of the Fifth Leukocyte Culture Conference*, p.473. Academic Press, New York.
- Levine, P. and Stetson, R. E. (1939). An unusual case of intragroup agglutination. *Journal of the American Medical Association* **113**, 126.
- Lewis, J. L., Whang, L., Nagel, B. *et al.* (1966). Lymphocyte transformation in mixed leukocyte cultures in women with normal pregnancy or tumors of placental origin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **96**, 287.
- Lichtenstein, M. R. (1942). Tuberculin reaction in tuberculosis during pregnancy. *American Review of Tuberculosis and Pulmonary Diseases* **46**, 89.
- Lin, T. M., Halbert, S. P., Kieffer, D. *et al.* (1974). Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **118**, 223.
- Loke, Y. W. (1969). Sex chromatin of hydatidiform moles. *Journal of Medical Genetics* **6**, 22.
- Loke, Y. W. (1978). *Immunology and Immunopathology of the Human Foetal-maternal Interaction*. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam.
- Loke, Y. W. and Ballard, A. C. (1973). Blood group A antigens on human trophoblast cells. *Nature (London)* **245**, 329.
- Loke, Y. W., Joysey, V. C. and Borland, R. (1971). HL-A antigens on human trophoblast cells. *Nature (London)* **232**, 403.
- Maini, R. N. (1977). *Immunology of the Rheumatic Diseases: Aspects of Autoimmunity*. Edward Arnold, London.
- Marti, J. T. and Herrmann, U. (1977). Immunogestosis: A new etiologic concept of 'essential' EPH gestosis, with special consideration of the primigravid patient. Preliminary report of a clinical study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **128**, 489.

- Masson, P. L., Delire, M. and Cambiaro, C. L. (1977). Circulating immune complexes in normal human pregnancy. *Nature (London)* **266**, 542.
- Mathur, S., Mathur, R. S., Goust, J. M. *et al.* (1977). Sex steroid hormones and circulating IgE levels. *Clinical and Experimental Immunology* **30**, 403.
- Mauer, A. M., De Vaux, W. and Leahy, M. E. (1957). Neonatal and maternal thrombocytopenic purpura due to quinine. *Pediatrics* **19**, 84.
- McClelland, D. B. L., McGrath, J. and Samson, R. R. (1978). Antimicrobial factors in human milk. *Acta paediatrica Scandinavica* (Suppl.) **271**, 1.
- McCracken, G. H. Jr. and Eichenwald, H. F. (1971). Leucocyte function and the development of opsonic and complement activity in the neonate. *American Journal of Diseases of Children* **121**, 120.
- McGee, C. D. and Makowski, E. L. (1970). Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **107**, 1008.
- McNab, T., Koh, T. Y., Dorrington, K. J. and Painter, R. H. (1976). Structure and function of immunoglobulin domains. V. Binding of immunoglobulin G and fragments to placental membrane preparations. *Journal of Immunology* **117**, 882.
- Medearis, D. N. Jr., Montgomery, R. and Youngblood, L. (1970). Cytomegalovirus infection of the female genital tract. *Pediatric Research* **4**, 461.
- Michaels, R. H. (1972). Suppression of antibody response in congenital rubella. *Journal of Pediatrics* **80**, 583.
- Michalevicz, R., Many, A., Ramot, B. (1977). Peripheral blood lymphocytes in systemic lupus erythematosus. *Acta haematologica* **57**, 199.
- Miller, J., Michel, J., Bercovici, B. *et al.* (1976). Studies on the antimicrobial activity of amniotic fluid. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **125**, 212.
- Miller, M. E. (1971). Chemotactic function in the human neonate: humoral and cellular aspects. *Pediatric Research* **5**, 487.
- Miller, M. E. (1978). *Host Defenses in the Human Neonate*. Grune and Stratton, New York.
- Miller, M. M. (1977). Symposium on the child with recurrent infections. *Pediatric Clinics of North America* **24**, 275.
- Mitchell, G. W. Jr., Jacobs, A. A., Haddad, V. *et al.* (1970). The role of the phagocyte in host-parasite interactions. XXV. Metabolic and bacterial activities of leukocytes from pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **108**, 805.
- Mitchell, G. W. Jr., Ripley, R. J., Selvarj, R. J. and Sbarra, A. J. (1966). The role of the phagocyte in host-parasite interactions. IV. The phagocyte activity of leukocytes in pregnancy and its relationships to urinary tract infections. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **96**, 687.
- Mollison, P. L. (1979). *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. Blackwell Scientific Publications. Oxford and London.
- Montemagno, U., Cardone, A. and di Stephano, M. (1973). Serum immunological research in skin disease of pregnant women during the third trimester. In *First International Congress of Immunology in Obstetrics*

- and *Gynecology*, p.24. Excerpta Medica, Amsterdam.
- Montemagno, U. and di Stephano, M. (1965). Gli anticorpi antiplacenta nell'aborto ricercati con tecnica immuno fluorescente. *Monitore Ostetrico-Ginecologico di endocrinologie del metabolismo* 36, 536.
- Morris, N., Osborn, S. B. and Payling Wright, H. (1955). Effective circulation of the uterine wall in late pregnancy measured with  $^{24}\text{NaCl}$ . *Lancet* i, 323.
- Morris, W. I. C. (1969). Pregnancy in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology* 9, 136.
- Morse, J. H. (1976). The effect of human chorionic gonadotrophin and placental lactogen on lymphocyte transformation in vitro. *Scandinavian Journal of Immunology* 5, 779.
- Munro, D. S. *et al.* (1978). The role of thyroid stimulating immunoglobulins of Graves' disease in neonatal thyrotoxicosis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 85, 837.
- Munroe, J. S. (1971). Progesteroids as immunosuppressive agents. *Journal of the Reticuloendothelial Society* 9, 361.
- Murgita, R. A., Goid, E. A., Kontiainen, S. and Wigzell, H. (1977).  $\alpha$ -fetoprotein induces suppressor T cells in vitro. *Nature (London)* 267, 257.
- Murgita, R. A. and Tomasi, T. B. (1975). Suppression of the immune response by  $\alpha$ -fetoprotein. I. The effect of mouse  $\alpha$ -fetoprotein on the primary and secondary antibody response. *Journal of Experimental Medicine* 141, 269.
- Musa, B. U., Doe, R. P. and Seal, U. S. (1967). Serum protein alterations produced in women by synthetic estrogens. *Journal of Clinical Endocrinology* 27, 1463.
- Naeye, R. L., Dienir, M. M. Harke, H. T. and Blanc, W. A. (1971). Relation of poverty and race to birthweight and organ and cell structure in the newborn. *Paediatric Research* 5, 17.
- Nahmias, A. J., Josey, W. E., Naib, Z. M. *et al.* (1971). Perinatal risk associated with maternal genital herpes simplex virus infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 110, 825.
- Naiman, J. L., Punnett, H. H., Destine, M. L. and Lischner, H. W. (1966). Yy chromosomal chimaerism. *Lancet* ii, 591.
- Nakajima, S., Baba, A. S. and Tamura, N. (1977). Complement system in human colostrum. *International Archives of Allergy and Applied Immunology* 54, 428.
- Namba, T., Brown, S. B. and Grob, D. (1970). Neonatal myasthenia gravis: report of two cases and review of the literature. *Pediatrics* 45, 488.
- Need, J. (1975). Pre-eclampsia in pregnancy by different fathers: Immunologic studies. *British Medical Journal* 1, 548.
- Nejedlá, A. (1970). The development of immunological factors in infants with hyperbilirubinaemia. *Pediatrics* 45, 102.
- Nishi, S. (1970). Isolation and characterisation of a human fetal-alpha-globulin from the sera of fetuses and a hepatoma patient. *Cancer Research* 30, 2507.

- Numazaki, Y., Namio, Y., Takejeto, M. *et al.* (1970). Primary infection with human cytomegalovirus: Virus isolation from healthy infants and pregnant women. *American Journal of Epidemiology* **91**, 410.
- Odeblad, E. (1966). Micro-NMR in high permanent magnetic fields. Theoretical and experimental investigations with an application to the secretions from single glandular units in the human uterine cervix. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* **45** (Suppl. 2), 1.
- Ogra, S. S., Weintraub, D. and Ogra, P. C. (1977). Immunologic aspects of human colostrum and milk. III. Fate and absorption of cellular and soluble components in the gastrointestinal tract of the newborn. *Journal of Immunology* **119**, 245.
- Oka, M. (1953). Effect of pregnancy on onset and course of rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases* **12**, 227.
- Olding, L. B. (1972). The possibility of maternal-foetal transfer of lymphocytes in man. *Acta paediatrica Scandinavica* **61**, 73.
- Olding, L. B. (1979). Interactions between maternal and fetal/neonatal lymphocytes. In *Perinatal Pathology*, p.83. Current Topics in Pathology No. 66. Ed. by E. Grundmann. Springer-Verlag, Berlin.
- Olding, L. B., Murgita, R. A. and Wigzell, H. (1977). Mitogen-stimulated lymphoid cells from human newborns suppress the proliferation of maternal lymphocytes across a cell impermeable membrane. *Journal of Immunology* **119**, 1109.
- Olding, L. B. and Oldstone, M. B. A. (1974). Lymphocytes from human newborns abrogate mitosis of their mothers' lymphocytes. *Nature (London)* **249**, 161.
- Olding, L. B. and Oldstone, M. B. A. (1976). Thymus derived peripheral lymphocytes from human newborns inhibit division of their mothers' lymphocytes. *Journal of Immunology* **116**, 682.
- Oldstone, M. B. A., Tishon, A. and Moretta, L. (1977). Active thymus derived suppressor lymphocytes in human cord blood. *Nature (London)* **269**, 333.
- Oliver, R. T. D. (1974). Are there Y-linked histocompatibility antigens in man? *European Journal of Immunology* **4**, 519.
- O'Reilly, R. A. and Taber, Ben Zion (1978). Immunologic thrombocytopenic purpura and pregnancy — six new cases. *Obstetrics and Gynecology* **51**, 590.
- Orgel, H. A., Hamburger, R. N., Banaral, M. *et al.* (1975). Development of IgE and allergy in infancy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **56**, 296.
- Osborn, J. J., Dancis, J. and Julia, J. F. (1952). Studies of the immunology of the newborn infant. II. *Pediatrics* **10**, 328.
- Ostergard, D. R. (1970). The physiology and clinical importance of amniotic fluid. A review. *Obstetrical and Gynecological Survey* **25**, 297.
- Pacsa, A. S. and Pejtsik, B. (1977). Impairment of immunity during pregnancy and antiviral effect of amniotic fluid. *Lancet* **i**, 330.
- Panpatana, P., Wasi, Ruangpairoj, R. *et al.* (1974). Serum immunoglobulins

- in pregnancy and post partum. *Journal of the Medical Association of Thailand* **57**, 109.
- Papadatos, C., Papaevangelou, G. J., Alexiou, D. and Mendris, J. (1970). Serum immunoglobulin G levels in 'small-for-dates' newborn babies. *Archives of Disease in Childhood* **45**, 570.
- Park, B. H., Holmes, B. and Good, R. A. (1970). Metabolic activities in leukocytes of newborn infants. *Journal of Pediatrics* **76**, 237.
- Parmely, N. J. and Beer, A. E. (1977). Colostral cell-mediated immunity and the concept of a common secretory immune system. *Journal of Dairy Science* **60**, 655.
- Payne, R. (1964). Neonatal neutropenia and leucoagglutinins. *Pediatrics* **33**, 194.
- Pearson, H. A., Shulman, N. R., Marder, V. J. and Cone, T. E. Jr. (1964). Isoimmune neonatal thrombocytopenic purpura: clinical and therapeutic considerations. *Blood* **23**, 154.
- Peck, T. M. and Arias, F. A. (1979). Hematologic changes associated with pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **22**, 785.
- Pence, H., Petty, W. M. and Rocklin, R. E. (1975). Suppression of maternal responsiveness to paternal antigens by maternal plasma. *Journal of Immunology* **114**, 525.
- Perkins, F. T., Yetts, R. and Gaisford, W. (1959). A comparison of response of 110 infants to primary poliomyelitis immunization with two and with three doses of vaccine. *British Medical Journal* **5129**, 1083.
- Perkins, R. P. (1970). The significance of anti-Lewis antibodies in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **107**, 28.
- Perry, C. P., Collins, C. B., Lordon, R. E. *et al.* (1976). Placenta previa and pre-eclampsia complicating the management of renal transplant patients. *South Med. J.* **69**, 719.
- Peterson, J. C. and Christie, A. (1951). Immunization in the young infant: response to combined vaccines. *American Journal of Diseases of Children* **81**, 483.
- Petrucchio, O. M., Thomson, N. M., Lawrence, J. R. and Weldom, M. W. (1974). Immunofluorescent studies in renal biopsies in pre-eclampsia. *British Medical Journal* **1**, 473.
- Phillips, L. L. and Skrodellis, V. (1958). The fibrinolytic enzyme system in normal, haemorrhagic and disease states. *Journal of Clinical Investigation* **37**, 965.
- Pike, L. H. and Dickens, A. M. (1954). ABO blood groups and toxæmia of pregnancy. *British Medical Journal* **2**, 321.
- Pitt, J. (1976). Breast milk leukocytes. *Pediatrics* **58**, 769.
- Plauché, W. C. (1979). Myasthenia gravis in pregnancy: An update. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **135**, 691.
- Poppa, G., Simmons, R. L., David, D. S. and Russell, P. S. (1964). The uterus as a recipient site for parathyroid homotransplantation. *Transplantation* **2**, 496.
- Poskitt, P. K. F., Kurt, E. A., Paul, B. B. *et al.* (1977). Response to mitogen during pregnancy and the post partum period. *Obstetrics and Gynecology* **50**, 319.

- Powell, A. E. (1974). Maternal lymphocytes: Suppression by human chorionic gonadotrophin. *Science* **184**, 913.
- Pozzuoli, R., Musiani, P. and Mazzarella-Farrao, R. (1971). Leugo di sintesi del pezzo di secrezione (SP) delle IgA secretorie. *Minerva Medica* **62**, 3576.
- Price, H. V., Salaman, J. R., Laurence, K. M. *et al.* (1976). Immunosuppressive drugs and the fetus. *Transplantation* **21**, 294.
- Propp, R. and Alper, C. A. (1968). C'3 synthesis in the human fetus and lack of transplacental passage. *Science* **162**, 672.
- Purtilo, D. T., Hallgren, H. M. and Yunis, E. H. (1972). Depressed maternal lymphocyte response to phytohaemagglutinin in human pregnancy. *Lancet* **i**, 769.
- Ramer, S. J. and Yu, D. T. Y. (1978). Effect of corticosteroids on committed lymphocytes. *Clinical and Experimental Immunology* **32**, 545.
- Ray, C. G. (1970). The ontogeny of interferon production by human leukocytes. *Journal of Pediatrics* **76**, 94.
- Rebello, R., Green, F. H. and Fox, H. (1975). A study of the secretory immune system of the female genital tract. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* **82**, 812.
- Reinertsen, J. L., Klippel, J. H., Johnson, A. H. *et al.* (1978). B-lymphocyte alloantigens associated with systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine* **299**, 515.
- Renkonen, K. O., Makela, O. and Lehtovaara, R. (1962). Factors affecting the human sex ratio. *Nature (London)* **194**, 308.
- Renkonen, K. O. and Timonen, S. (1967). Factors influencing the immunization of Rh-negative mothers. *Journal of Medical Genetics* **4**, 166.
- Rhodes, P. (1965). Sex of the foetus in antepartum haemorrhage. *Lancet* **ii**, 718.
- Ribon, A. and Wasserman, E. (1974). Immunodeficiency with congenital rubella. *Annals of Allergy* **32**, 35.
- Richman, D. P., Patrick, J., Barry, G. W. *et al.* (1976). Cellular immunity in myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine* **294**, 694.
- Roberts, C. J. and Lowe, C. R. (1975). Where have all the conceptions gone? *Lancet* **i**, 498.
- Robertson, W. B., Brosens, I. and Dixon, H. G. (1975). Uteroplacental vascular pathology. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology* **5**, 47.
- Robinson, M. (1951). Infant morbidity and mortality. A study of 3266 infants. *Lancet* **i**, 788.
- Rocklin, R. E., Kitzmiller, J. C., Carpenter, C. B. *et al.* (1976). Maternal fetal relation. Absence of an immunologic blocking factor from the serum of women with chronic abortions. *New England Journal of Medicine* **295**, 1209.
- van Rood, J. J., Eernisse, J. G. and van Leeuwen, A. (1958). Leucocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature (London)* **181**, 1735.
- Roptopoulos-Gigi, M., Marwick, K. and McLelland, D. B. L. (1977). Anti-microbial proteins in sterilized milk. *British Medical Journal* **1**, 12.

- Rose, N. R. and Friedman, H. (1976). *Manual of Clinical Immunology*. American Society for Microbiology, Washington DC.
- Rugarli, C., Smeraldi, R. S., Sabbadini, M. G. *et al.* (1977). Serum factors influencing spontaneous rosette formation by lymphocytes of pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **129**, 662.
- Saarinen, U. M., Kajosaari, M., Beckman, A. and Siimes, M. A. (1979). Prolonged breast feeding as prophylaxis for atopic diseases. *Lancet* **iii**, 163.
- Salzmann, K. D. (1955). Do transplacental hormones cause eclampsia? *Lancet* **ii**, 953.
- Sawyer, M. K., Forman, M. L. and Kuplic, L. S. (1971). Developmental aspects of the human complement system. *Biology of the Neonate* **19**, 148.
- Schlievert, P., Larsen, B., Johnson, W. and Galask, R. P. (1975). Bacterial growth inhibition by amniotic fluid. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **122**, 809.
- Schoultz, B. von. (1974). A quantitative study of the pregnancy zone protein in the sera of pregnant and puerperal women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **119**, 792.
- Schröder, J. and De la Chapelle, A. (1972). Fetal lymphocytes in the maternal blood. *Blood* **39**, 153.
- Schumacher, G. F. B. (1971). Soluble proteins in cervical secretions. In *Pathways to Conception. The Role of the Cervix and the Oviduct in Reproduction*, p.168. Ed. by A. I. Sherman. Thomas, Springfield, III.
- Scott, J. R., Beer, A. E., Guy, R. *et al.* (1977). Pathogenesis of Rh immunization in primigravidas. Fetomaternal versus maternofetal bleeding. *Obstetrics and Gynecology* **49**, 4.
- Scott, J. R., Cruikshank, D. P., Kochenour, N. K. *et al.* (1980). Fetal platelet counts in the obstetric management of immunologic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **136**, 495.
- Scott, J. S. (1966). Immunological diseases and pregnancy. *British Medical Journal* **1**, 1559.
- Scott, J. S. (1976). Immunologic diseases in pregnancy. In *Immunology of Human Reproduction*, p.229. Ed. by J. S. Scott and W. R. Jones, Academic Press, London.
- Scott, J. S. (1977). Immunological diseases in pregnancy. *Progress in Allergy* **23**, 321.
- Scott, J. S. (1979). Systemic lupus erythematosus and allied disorders in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **6**, 461.
- Scott, J. S., Jenkins, D. M. and Need, J. A. (1978). Immunology of pre-eclampsia. *Lancet* **i**, 704.
- Scott, J. S. and Jones, W. R. (Eds.) (1976). *Immunology of Human Reproduction*. Academic Press, London.
- Seip, M. (1960). Systemic lupus erythematosus in pregnancy with haemolytic anaemia, leucopenia and thrombocytopenia in the mother and her newborn infant. *Archives of Disease in Childhood* **35**, 364.

- Sen, D. K. and Fox, H. (1976). The lymphoid tissue of the endometrium. *Gynaecologia* **163**, 371.
- Seppälä, M. and Ruoslahti, E. (1972).  $\alpha$ -fetoprotein in normal and pregnancy sera. *Lancet* **i**, 375.
- Serr, D. M. and Ismajovich, B. (1963). Determination of the primary sex ratio from human abortions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **87**, 63.
- Sharon, E., Jones, J., Diamarind, H. and Kaplan, D. (1974). Pregnancy and azathioprine in systemic lupus erythematosus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **118**, 25.
- Shearman, R. P. (1979). *Human Reproductive Physiology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford and London.
- Shim, B. S., Kang, Y. S., Kim, W. J. *et al.* (1969). Self-protective activity of colostrum IgA against tryptic digestion. *Nature (London)* **222**, 787.
- Shulman, N. R., Marder, V. J., Hiller, M. C. and Collier, E. M. (1964). Platelet and leukocyte isoantigens and their antibodies: serologic, physiologic and clinical studies. In *Progress in Hematology*, p.222, Vol. IV. Ed. by C. V. Moore and E. B. Brown. Grune and Stratton, New York.
- Siegel, M. and Greenberg, M. (1955). Incidence of poliomyelitis in pregnancy. *New England Journal of Medicine* **253**, 841.
- Siegler, A. M. and Spain, D. M. (1965). Polyarteritis nodosa and pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **8**, 322.
- Simons, M. J. and Fitzgerald, M. G. (1968). Rubella virus and human lymphocytes in culture. *Lancet* **ii**, 937.
- Slade, B. (1973). Antibodies to  $\alpha$ -foetoprotein cause foetal mortality in rabbits. *Nature (London)* **246**, 493.
- Slate, W. G. and Graham, A. R. (1968). Scleroderma and pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **101**, 335.
- Smith, C. W. and Goldman, A. S. (1968). The cells of human colostrum. I. In vitro studies of morphology and function. *Pediatric Research* **2**, 103.
- Smith, J. K., Caspary, E. A. and Field, E. J. (1972). Lymphocyte reactivity to antigen in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **113**, 602.
- Smithies, O. (1959). Zone electrophoresis in starch gels and its application to studies of serum proteins. *Advances in Protein Chemistry* **14**, 65.
- Soothill, J. F., Hayes, K. and Dudgeon, J. A. (1966). The immunoglobulins in congenital rubella. *Lancet* **i**, 1385.
- Southren, A. L., Kobayashi, Y., Carmody, N. C. and Weingold, A. B. (1966). Serial measurements of plasma diamine oxidase (DAO) during normal human pregnancy by an improved method. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **95**, 615.
- Spellacy, W. N. (1964). Scleroderma and pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* **23**, 297.
- Spitzer, R. E. (1977). The complement system. *Pediatric Clinics of North America* **24**, 341.

- Sterzl, J. and Silverstein, A. M. (1967). Developmental aspects of immunity. *Advances in Immunology* **6**, 337.
- Stevens, V. C. (1979). Human chorionic gonadotrophin; properties and potential immunological manipulation for clinical application. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **6**, 549.
- Stevenson, A. C., Davison, B. C. C., Say, B. *et al.* (1971). Contribution of fetomaternal incompatibility to aetiology of pre-eclamptic toxæmia. *Lancet* **ii**, 1286.
- Stevenson, R. E. (1977). *The Fetus and Newly Born Infant: Influences of the Perinatal Environment* C. V. Mosby Co., St. Louis, Missouri, U.S.A.
- Stiehm, E. R. (1973). Immunoglobulins and antibodies. In *Immunologic Disorders in Infants and Children*, p.42. Ed. by E. R. Stiehm and V. A. Fulginiti. Saunders, Philadelphia.
- Stiehm, E. R. (1975). Fetal defense mechanisms. *American Journal of Diseases of Children* **129**, 438.
- Stiehm, E. R., Amman, A. J. and Cherry, J. D. (1966). Elevated cord macroglobulins in the diagnosis of intra-uterine infection. *New England Journal of Medicine* **275**, 971.
- Stiehm, E. R. and Fulginiti, V. A. (1973). *Immunological Disorders in Infants and Children*. W. B. Saunders, Philadelphia.
- Stimson, W. H. and Blackstock, J. C. (1976). Identification of an immunosuppressive factor in pregnancy serum. *Obstetrics and Gynecology* **48**, 305.
- Stirrat, G. M., Redman, C. W. G. and Levinsky, R. J. (1978). Circulating immune complexes in pre-eclampsia. *British Medical Journal* **1**, 450.
- Stites, D. P., Wybran, J., Carr, M. C. and Fudenberg, H. H. (1972). Development of cellular immunocompetence in man. In *Ontogeny of Acquired Immunity*, p.113. Ed. by R. Porter and J. Knight. Associated Scientific Publishers, Amsterdam.
- Stone, M. L., Piliero, S. J., Hammer, H. and Portnoy, A. (1960). Epinephrine and norepinephrine in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* **16**, 674.
- Stossel, T. P. (1974). Phagocytosis. *New England Journal of Medicine* **290**, 717.
- Strelkauskas, A. J., Davies, I. J., Dray, S. (1978). Longitudinal studies showing alterations in the levels and functional responses of T & B lymphocytes in human pregnancy. *Clinical and Experimental Immunology* **32**, 531.
- Strelkauskas, A. J., Wilson, B. S., Dray, S. and Dodson, M. (1975). Inversion of levels of human T & B cells in early pregnancy. *Nature (London)* **258**, 331.
- Studd, J. W. (1971). Immunoglobulins in normal pregnancy, pre-eclampsia and pregnancy complicated by the nephrotic syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* **78**, 786.
- Studd, J. (1975). The plasma proteins in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **2**, 285.
- Szulman, A. E. (1972). The A, B and H blood group antigens to human placenta. *New England Journal of Medicine* **286**, 1028.
- Takano, K. and Miller, J. R. (1972). ABO incompatibility as a cause of

- spontaneous abortion. *Journal of Medical Genetics* 9, 144.
- Tamerius, J., Hellstrom, I. and Hellstrom, K. E. (1975). Evidence that blocking factors in the sera of multiparous mice are associated with immunoglobulins. *International Journal of Cancer* 16, 456.
- Tanenbaum, H. and Schur, P. H. (1974). The role of lymphocytes in rheumatic disease. *Journal of Rheumatology* 1, 392.
- Taylor, P. V. and Hancock, K. W. (1975). Antigenicity of trophoblast and possible antigen-masking effects during pregnancy. *Immunology* 28, 973.
- Teasdale, F., Adcock, E. W. III, Cox, S. *et al.* (1973). Human chorionic gonadotrophin inhibitory effect on mixed lymphocyte cultures. *Gynecol. Invest.* 4, 263.
- Terasaki, P. I., Mickey, M. R., Yamazaki, J. N. and Vredevoe, D. (1970). Maternal-foetal incompatibility. I. Incidence of HL-A antibodies and possible association with congenital anomalies. *Transplantation* 9, 538.
- Territo, M., Finklestein, J., Oh, W. *et al.* (1973). Management of autoimmune thrombocytopenia in pregnancy and in the neonate. *Obstetrics and Gynecology* 41, 579.
- Thiede, H. A. and Choate, J. W. (1963). Chronic gonadotrophin localization in the human placenta by immunofluorescent staining. II. Demonstrations of HCG in the trophoblast and amnion epithelium of immature and mature placentas. *Obstetrics and Gynecology* 22, 433.
- Thiede, H. A., Choate, J. W. and Dyre, S. (1968). Pregnancy and the lymphocyte. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 102, 642.
- Thiede, H. A., Choate, J. W., Gardner, H. H. and Santay, H. (1965). Immunofluorescent examination of the human chorionic villus for blood groups A and B substance. *Journal of Experimental Medicine* 121, 1039.
- Thom, H. and McKay, E. (1971). Observations on infants of mothers with antibodies to  $\gamma$ -globulin. *Biology of the Neonate* 19, 397.
- Thomson, D., Paterson, W. G., Smart, G. E. *et al.* (1972). The renal lesions of toxæmia and abruptio placentæ studied by light and electron microscopy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* 79, 311.
- Thomson, N. C., Stevenson, R. D., Behan, W. M. *et al.* (1976). Immunological studies in pre-eclamptic toxæmia. *British Medical Journal* 1, 1307.
- Thong, Y. H., Steele, R. W., Vincent, M. M. *et al.* (1973). Impaired in vitro cell-mediated immunity to rubella virus during pregnancy. *New England Journal of Medicine* 289, 604.
- Thouless, M. E., Bryden, A. S. and Flewett, T. H. (1977). Rotavirus neutralization by human milk. *British Medical Journal* 2, 1390.
- Tiilikainen, A. (1971). Feto-maternal histoincompatibility in toxæmia of pregnancy. In *Human Anti-human gamma globulins*, p.22. Ed. by R. Grubb and G. Samuelsson. Pergamon Press, Oxford.
- Tiilikainen, A., Schroder, J. and De la Chapelle, A. (1974). Foetal leucocytes in the maternal circulation after delivery. II. Masking of HL-A antigens. *Transplantation* 17, 355.

- Toivanen, P. and Hirvonen, T. (1970). Placental weight in human foetal-maternal incompatibility. *Clinical and Experimental Immunology* **7**, 533.
- Tomoda, Y., Fuma, M., Miwa, T. *et al.* (1976). Cell-mediated immunity in pregnant women. *Gynecol. Invest.* **7**, 280.
- Tongio, M. M. and Mayer, S. (1977). Narrowing of feto-maternal immunization at time of delivery. *Tissue Antigens* **9**, 174.
- Totterdill, B. M., Chystie, I. L. and Banatvala, J. E. (1976). Rotavirus infections in a maternity unit. *Archives of Disease in Childhood* **51**, 924.
- Tourville, D. R., Ogra, S. S., Lippes, J. and Tomasi, T. B. (1970). The human female reproductive tract: immunohistological localization of gamma A, gamma G, gamma M, secretory 'piece' and lactoferrin. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **108**, 1102.
- Tribe, C. R., Smart, G. E., Davies, D. R. and MacKenzie, J. C. (1979). A renal biopsy study in toxæmia of pregnancy. *Journal of Clinical Pathology* **32**, 681.
- Turner, J. H., Wald, N. and Quinlivan, W. L. G. (1966). Cytogenetic evidence concerning possible transplacental transfer of leucocytes in pregnant women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **95**, 831.
- Turk, J. L. (1978). *Immunology in Clinical Medicine*, 3rd edn. Appleton Century Croft, London.
- Uhr, J. W., Dancis, J. and Neumann, C. G. (1960). Delayed type hypersensitivity in premature neonatal humans. *Nature (London)* **187**, 1130.
- Uriel, J., Nechaud, B. de and Dupiers, M. (1972). Estrogen-binding properties of rat, mouse, and man fetospecific serum proteins. Demonstration by immuno-autoradiographic methods. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **46**, 1175.
- Usategui-Gomez, M. and Morgan, D. G. (1966). Maternal origin of the group specific (Gc) proteins in amniotic fluid. *Nature (London)* **212**, 1600.
- Usategui-Gomez, M. and Morgan, D. R. (1967). In vitro studies of protein transfer across human fetal membranes. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine* **125**, 819.
- Vaheri, A., Vesikari, T., Oker-Blom, N. *et al.* (1972). Isolation of attenuated rubella-vaccine virus from human products of conception and uterine cervix. *New England Journal of Medicine* **286**, 1071.
- Varriale, P., Fusco, Acampora, A. and Grace, W. (1965). Polyarteritis nodosa in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* **25**, 86.
- Von Shultz, B., Stigbrand, T. and Täarnvik, A. (1973). Inhibition of PHA-induced lymphocyte stimulation by the pregnancy 3 zone protein. *FEBS Letters* **38**, 23.
- Wade, K. (1969). Lupus erythematosus in pregnancy. *Journal of the Arkansas Medical Society* **65**, 477.
- Walkanowska, J., Conte, F. A. and Grumbach, M. M. (1969). Practical and theoretical implications of fetal/maternal lymphocyte transfer. *Lancet* **i**, 1119.
- Walker, J. S., Freeman, C. B. and Harris, R. (1972). Lymphocyte reactivity in pregnancy. *British Medical Journal* **3**, 469.

- Waltman, S. R., Burde, R. M. and Berrois, J. (1971). Prevention of corneal graft homograft rejection by estrogens. *Transplantation* **11**, 194.
- Warrell, D. W. and Taylor, R. (1968). Outcome of the foetus of mothers receiving prednisolone during pregnancy. *Lancet* **i**, 117.
- Warwick, W. J., Good, R. A. and Smith, R. T. (1960). Failure of passive transfer of delayed hypersensitivity in the newborn human infant. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine* **56**, 139.
- Watkins, S. M. (1972). Lymphocyte response to phytohaemagglutinin in pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology of the British Commonwealth* **79**, 990.
- Welsh, J. K. and May, J. T. (1979). Anti-infective properties of breast milk. *Journal of Pediatrics* **94**, 1.
- WHO (1978). Evaluating the safety and efficacy of placental antigen vaccines for fertility regulation. *Clinical and Experimental Immunology* **33**, 360.
- Wright, W. C. Jr., Ank, B. J., Herbert, J. and Stiehm, E. R. (1975). Decreased bactericidal activity of leukocytes of stressed newborn infants. *Pediatrics* **56**, 579.
- Xanthou, M. (1970). Leukocyte blood picture in healthy full-term and premature babies during neonatal period. *Archives of Disease of Childhood* **45**, 242.
- Yachnin, S. and Lester, E. (1976). Inhibition of human lymphocyte transformation by human alpha-fetoprotein (HAFP): comparison of foetal and hepatoma HAFP and kinetic studies for in vitro immunosuppression. *Clinical and Experimental Immunology* **26**, 484.
- Yeung, C. Y. and Hobbs, J. R. (1968). Serum gamma G globulin levels in normal premature, postmature and 'small-for-dates' newborn babies. *Lancet* **i**, 1167.
- Zeek, P. and Assali, N. (1950). Vascular changes in the decidua associated with eclamptogenic toxemia of pregnancy. *American Journal of Clinical Pathology* **20**, 1099.
- Zimmerman, E. F., Voorting-Hawking, M. and Michael, J. G. (1977). Immunosuppression by mouse sialylated  $\alpha_1$  foetoprotein. *Nature (London)* **265**, 354.
- Zurier, R. B. (1975). Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Clin. Rheum. Dis.* **1**, 616.

## INDICE ANALITICO

- Aborto, aspetti immunologici, 16  
— nella porpora idiopatica trombocitopenica, 122
- Alfabetoproteina, suo ruolo immunosoppressivo, 28
- Allattamento, al seno, aspetti immunologici, 73  
— — e riduzione delle infezioni neonatali, 135  
— — possibili rischi immunologici, 77
- Amniotico, liquido, aspetti immunologici, 69
- Anemia, emolitica, autoimmune, in gravidanza, 127  
— fisiologica, gravidica, 23  
— perniciosa, in gravidanza, 130
- Anticorpi, anti cellule muscolari lisce, 109  
— anti cellule muscolari striate, nella miastenia gravis, 108  
— anti cellule pancreatiche, e diabete, 131  
— antileucociti, in gravidanza, 96  
— anti-Lewis, 93  
— antimicrosomi, 108  
— — tiroidei e gastrici, e diabete, 130  
— antiplastrine, 119  
— assorbimento intestinale, nel neonato, 76  
— contro la colloide tiroidea, 108  
— contro le cellule parietali gastriche, 107  
— nelle vie genitali, 3
- Antigeni, della membrana basale placentare, 6  
— di gruppo sanguigno, nella placenta, 6  
— di istocompatibilità (HLA), nella placenta, 5  
— placentari, 4  
— — natura, 133  
— — organo-specifici, 7  
— — vari, 7  
— spermatici, sensibilizzazione agli, e preclampsia, 86
- Antigeniche, differenze, materno-fetali, 84
- Aplasia timica congenita, 59
- Artrite, reumatoide, 116
- Autoimmuni, malattie, in gravidanza, 101
- Basedow, malattia di, vedi Graves, m. di, 124
- Candidiasi, mucocutanea, cronica, 59
- Cellule, funzionalità, nella gravidanza normale, 40  
— immunocompetenti, rigetto delle, nel feto, 53  
— passaggio attraverso la placenta, 13
- Citomegalovirus, nel feto, 65
- Complemento, deficit del, 61  
— livelli, nel feto, 48  
— — nel neonato, 51
- Coriocarcinoma, 16
- Diabete, mellito, base autoimmune, 130
- Enzimi, plasmatici, in gravidanza, 26
- Fagociti, sistema, alterazioni, 61
- Fattore, antinucleare, 106  
— reumatoide, 116
- Fattori, placentari, possibile ruolo immunosoppressivo, 134  
— plasmatici, materni, e interazione immunologica materno-fetale, 133
- Fertilità, controllo immunologico, 17  
— studio immunologico, 134
- Feto, sviluppo del sistema immunitario, 45
- Feto-placentare, unità, anomalie, 80  
— — mancato rigetto, meccanismi, 9
- Fibrinogeno, in gravidanza, 25
- Gonadotropina, corionica, 30
- Granulomatosa, malattia, cronica, 61
- Graves, malattia di, 124
- Gravidanza, affezioni cliniche, 79

- anticorpi antileucociti, 96
  - immunologia normale, 19
  - lupus eritematoso sistemico in, 113
  - modificazioni fisiologiche, del sangue, 20
  - normale, risposta immunitaria, 36
  - patologia autoimmune, 101
  - regolazione, ruolo delle IgE, 135
  - trapianto renale in, 96
- Herpes, gestazionale, 99
- IgA, deficit selettivo, 58
- IgE, e immunoregolazione della gravidanza, 135
- Immunità, cellulare, nella gravidanza normale, 38
- umorale, trasferimento al feto, 11
- Immunitaria, risposta, cellulare, nella gravidanza normale, 41
- — e gravidanza normale, 36
  - — nel feto e nel neonato, 45
  - — nel neonato piccolo, 55
- Immunizzazione passiva con immunoglobuline umane, 94
- Immunocomplessi, nella gravidanza fisiologica, 38
- nelle malattie autoimmuni, 135
- Immunodeficienze, diagnosi di laboratorio, 62
- principi di terapia, 63
- Immunodeficit, combinati, 60
- Immunodepressione, acquisita, nel neonato, 63
- Immunoglobuline, livelli, in gravidanza normale, 36
- — in varie secrezioni, 74
  - — nel neonato, 49
  - — nel sangue del cordone, 48
- Immunologia, della riproduzione, prospettive, 133
- Immunoreattività, materna, ridotta, e preeclampsia, 88
- Immunosoppressione, possibile ruolo di fattori placentari, 134
- Ipogammaglobulinemie, nei lattanti, 56
- Infezioni prenatali, aspetti immunologici, 64
- — virali, 65
  - suscettibilità alle, nel neonato, 54
- Interazione, materno-fetale, 1, 17, 135
- Laboratorio saggi di, nella diagnosi delle malattie su base immunologica, 103
- LATS, nel m. di Graves, 124
- Latte, materno, aspetti immunologici, 74
- sterilizzazione, effetto sulle proprietà immunologiche, 77
- Lattogeno placentare umano, (HPL), 33
- Linfocitaria, funzione, inibitori della, in gravidanza, 42
- Linfociti, B, malattie da difetti dei, 56
- B e T, deficit associati, 60
  - funzione, nel neonato, 51
  - T, malattie da deficit dei, 59
  - nell'intero e nella cervice, 3
- Lipidi, plasmatici, in gravidanza, 27
- Lupus, eritematoso, sistemico, 102
- — — complicanze, in gravidanza, puerperio e neonato, 115
  - — — e feto, 113
  - — — e gravidanza, 113
  - — — manifestazioni e diagnosi, 111
  - — — trattamento, effetto su gravidanza e feto, 114
- Macrofagi, funzione nel neonato, 53
- Malattia, emolitica, del neonato, incompatibilità ABO, 93
- — — incompatibilità Rh, 90
- Malattie, congenite, per difetti congeniti immunitari, 56
- immunologiche, saggi di laboratorio, 103
- Materno-fetale, interazione, difetto nella, 17
- — ruolo di fattori umorali e cellulari
- Miastenia, gravis, in gravidanza, 125
- Microglobulina, beta-2, e malattie autoimmuni, 135
- Mieloperossidasi, deficit, 61
- Nascita, come rigetto del genitore da parte del feto, 136
- Neonato, da madre diabetica, 131
- immunità cellulare, 51
  - immunodepressione acquisita, 63
  - malattia emolitica, 90
  - piccolo per l'età gestazionale, 54
  - stato immunitario, 49
- Neutrofili, funzione, nel neonato, 53
- Ormoni, in gravidanza, 30
- — ipofisari, 36
  - — ovarici, 34
  - — placentari, 30
  - — surrenalici, 35
  - — tiroidei, 36
- Piastrine, anticorpi anti, 119
- Placenta, anomalie istopatologiche nella preeclampsia, 81
- antigeni, 4
  - barriera, 4
  - ischemia, e preeclampsia, 84
  - passaggio di cellule, 13

- Placenta, recettori per varie molecole, 134
- Poliarterite, 127
- Porpora, idiopatica trombocitopenica (ITP), in gravidanza, 117
- — — — complicanze in travaglio, nel parto e nel feto, 122
- — — — terapia, 121
- Preeclampsia, anomalie placentari, 81
- aspetti immunologici, 79
- etiologia, 89
- — interazione antigene-anticorpo, 85
- presensibilizzazione materna, 86
- risposta abnorme ai retrovirus, 136
- segni di ridotta reattività immunologica materna, 88
- Progesterone, ed estrogeni, in gravidanza, 34
- Proteine, della gravidanza, 24
- Reazione, del trapianto verso l'ospite, e morte del feto, 15
- Recettori, placentari, per varie molecole, 134
- Rene, trapianto, in gravidanza, 96
- Retrovirus, e preeclampsia, 136
- Rh, incompatibilità materno-fetale, 90
- — prevenzione, 92
- Risposta, immunitaria, locale, 4
- Rosolia, nel feto, 66
- vaccinazione contro, 68
- Sangue, modificazioni fisiologiche in gravidanza, 20
- Sclerodermia, 126
- Slerosi, sistemica progressiva, 126
- Seromucoide, 27
- Sessi, rapporto tra, alla nascita, base immunologica, 97
- Sesso, del feto, e preeclampsia, 85
- Sferociti, 129
- Sindrome, di Chediak-Higashi, 61
- di Di George, 59
- di Evans, 128
- di Jolb, 61
- di Nezelof, 60
- di Wiskott-Aldrich, 60
- Sperma, antigeni, sensibilizzazione agli, e preeclampsia, 86
- Timo, aplasia congenita, 59
- peso del, nel feto, 47
- Trombocitopenia, da farmaci, 123
- da isoanticorpi, 124
- porpora-idiopatica, trombocitopenica, 117
- Utero, e cervice, importanza immunologica, 2
- Vasectomia, e sterilità dopo vasostomia, 134

La gravidanza rappresenta uno dei fenomeni più significativi della biologia e allo stesso tempo uno dei fenomeni meno compresi. Lo studio delle reazioni materno-fetali ha prodotto un enorme numero di dati sia a livello sperimentale che clinico, tesi alla comprensione dei processi di base responsabili della gravidanza normale o patologica. Questo ha condotto negli ultimi anni ad un'area completamente nuova di ricerca definita immunoperinatologia. Quest'area ha suscitato l'interesse di immunologi di base, patologi, ostetrici, pediatri, genetisti e continua a fornire elementi di comprensione dei fenomeni biologici.

Lo scopo di questa monografia è di fornire una breve revisione sulla relazione materno-fetale. Sebbene nasca da una serie di lezioni tenuta a specializzandi in ostetricia e ginecologia, ci si augura che possa essere utilizzata da un più ampio pubblico interessato ai problemi immunologici della gravidanza e del neonato.

**Lire 18.000 (IVA inclusa)**