

# Infezioni perinatali: risposta infiammatoria materno-fetale e patologie neonatali

Vittorio Tripodi

Dipartimento di Pediatria  
Cattedra di Neonatologia e UTIN  
2a Università degli Studi di Napoli

Baia di Conte 10-14 Settembre 2006

# ...Infezioni perinatali

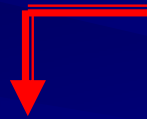
## MATERNAL INFECTION

Bloodstream invasion  $\implies$  Placental invasion

Fetal infection



PREMATURE INFANT



Progressive tissue damage  
leading to sequelae  
or death

Non apparent  
disease

Sequelae of infection

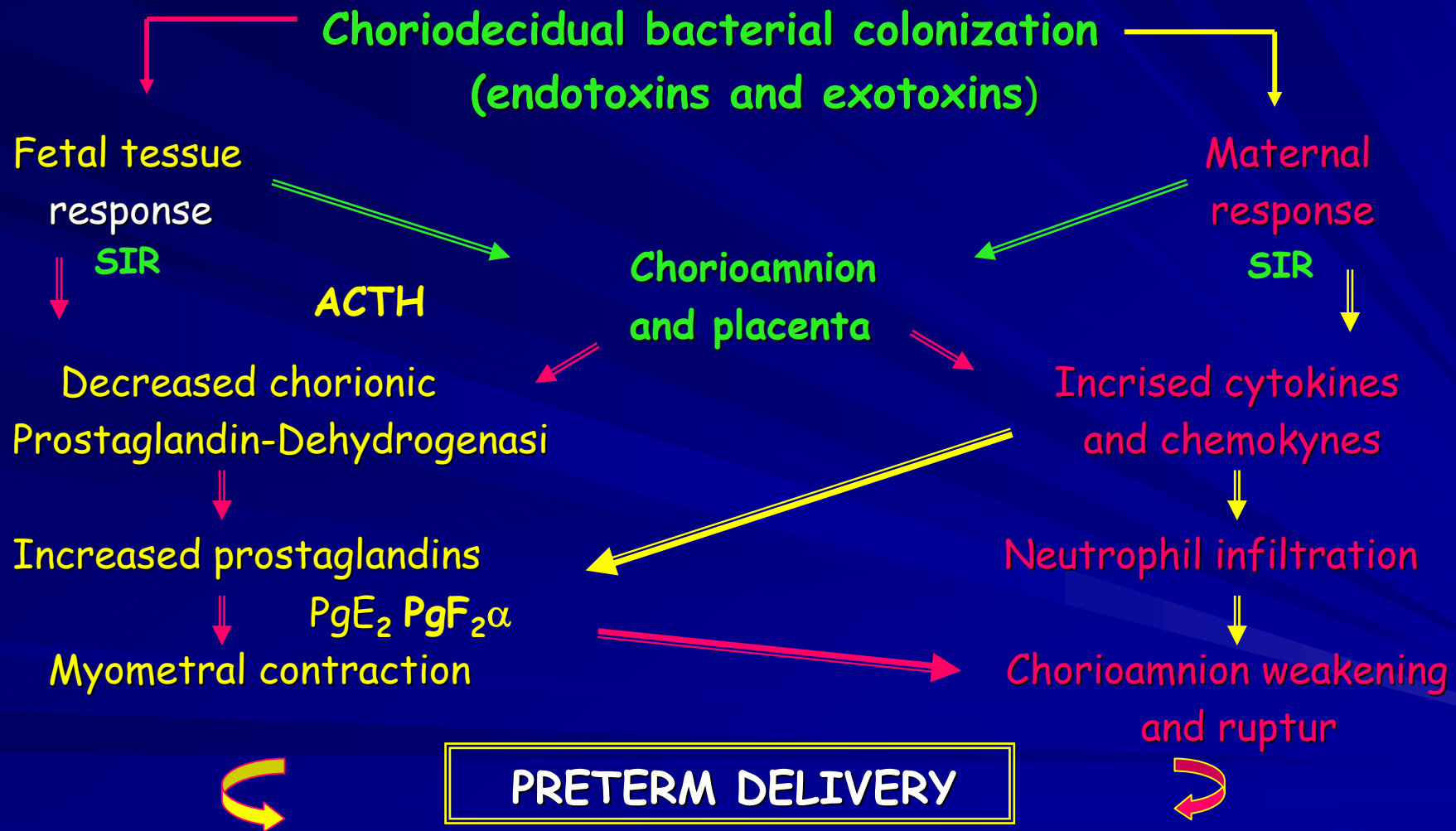
*...molte infezioni croniche perinatali materne sono asintomatiche, con utero trattabile e senza leucocitosi periferica...secondarie a vaginosi batteriche*

... un piccolo numero di neonati presenta colture ematiche e del liquido cerebrospinale positive alla nascita, pur in assenza di patologia materna *conclamata*

# Patogeni isolati nel liquido amniotico in corso di sepsi intra-amniotiche: I risultati dello studio

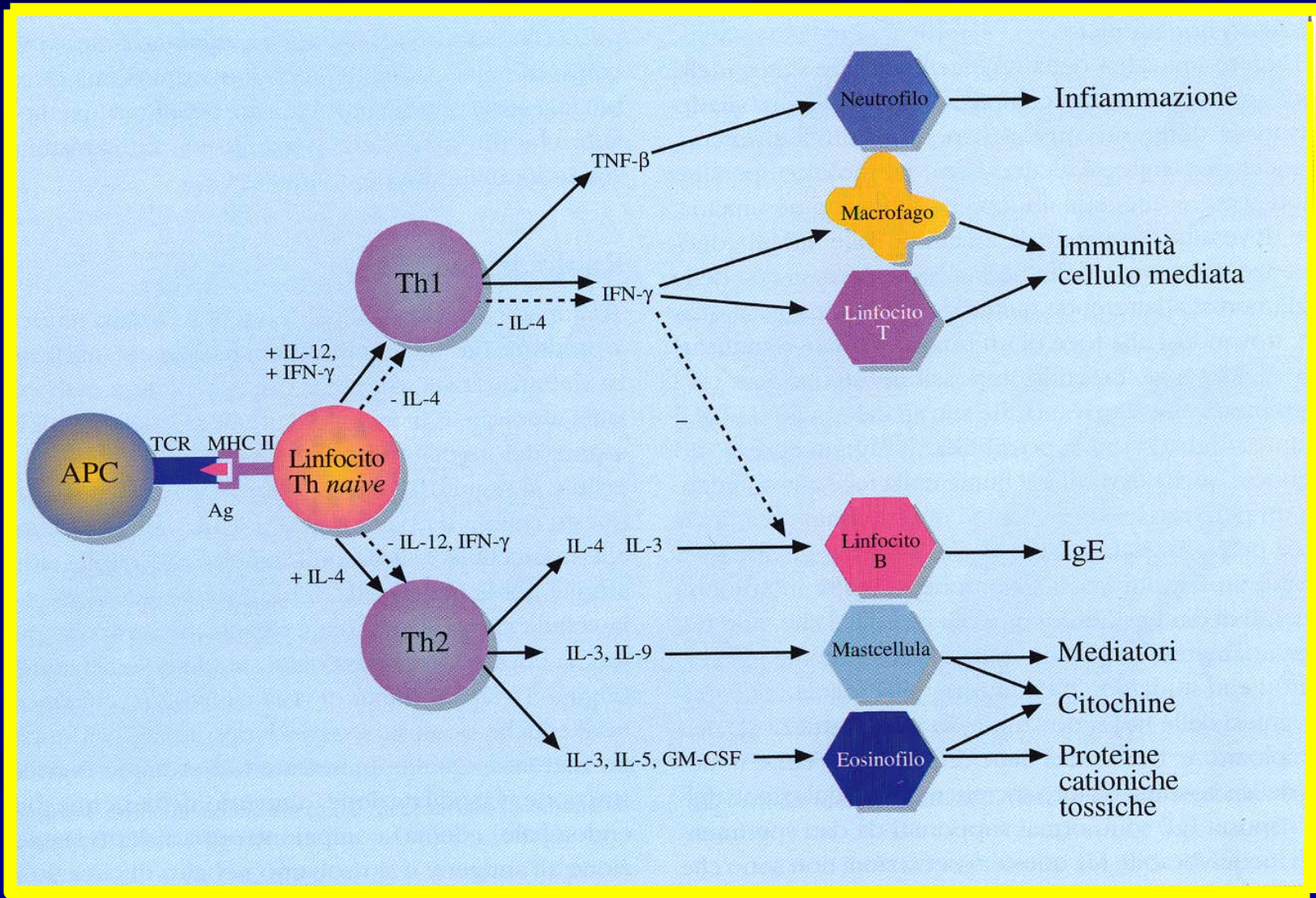
<b>Microbe</b>	<b>Representative % isolated</b>
<b>Genital Mycoplasma</b>	
<i>Ureaplasma Urealiticum</i>	47-50
<i>Mycoplasma hominis</i>	31-35
<b>Anaerobes</b>	
<i>Bacteroides hivius</i>	11-29
<i>Peptostreptococcus</i>	7-33
<i>Fusumbacterium sp.</i>	6-7
<b>Aerobes</b>	
<b>Group B Streptococci</b>	12-19
<b>Enterococci</b>	5-11
<i>Escherichia Coli</i>	8-12,55
<b>Other aerobic Gram-negative Rods</b>	5-10
<i>Gardnerella vaginalis</i>	24

# Patogenesis: S.I.R. - parto pretermine





# Cascata delle citochine



# INFEZIONI PERINATALI



SIR

Fattori  
antinfiammatori

Fattori  
proinfiammatori



Citochine  
IL-4 IL-10, IL-13,  
TNF- $\beta$ , TGF- $\beta$

Citochine  
IL-1, IL-6, IL-8  
TNF- $\alpha$

priming

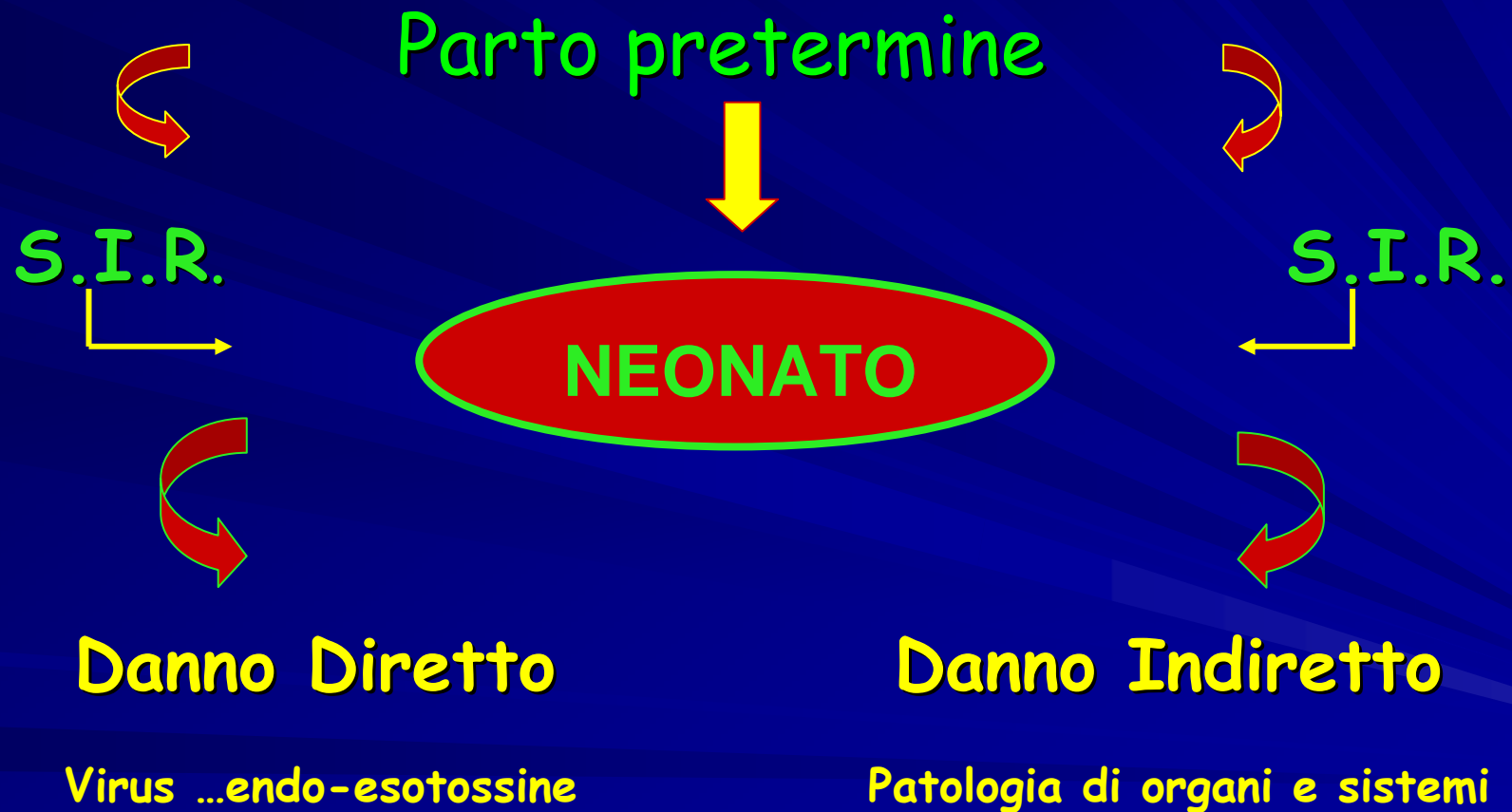
Up-down regulation

Auto injury

Sindrome da disfunzione multiorganica



# Infezioni perinatali



# Segni clinici

S.R.I.F.

Ridotti  
movimenti  
respiratori

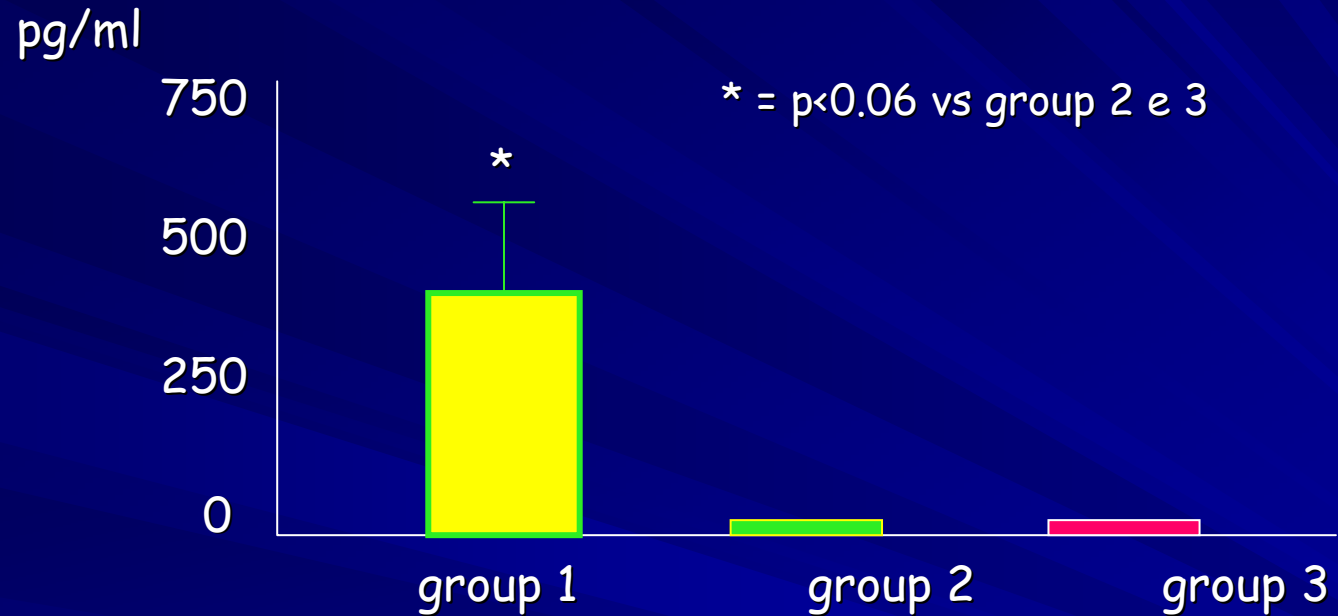


Depressione  
del SNC

Ridotti movimenti fetali

**Nel neonato si palesa un paradosso biologico:**  
la deficienza di alcuni meccanismi di difesa si  
associa ad un elevato rischio di danno tissutale  
indotto proprio dal processo infiammatorio  
attivato

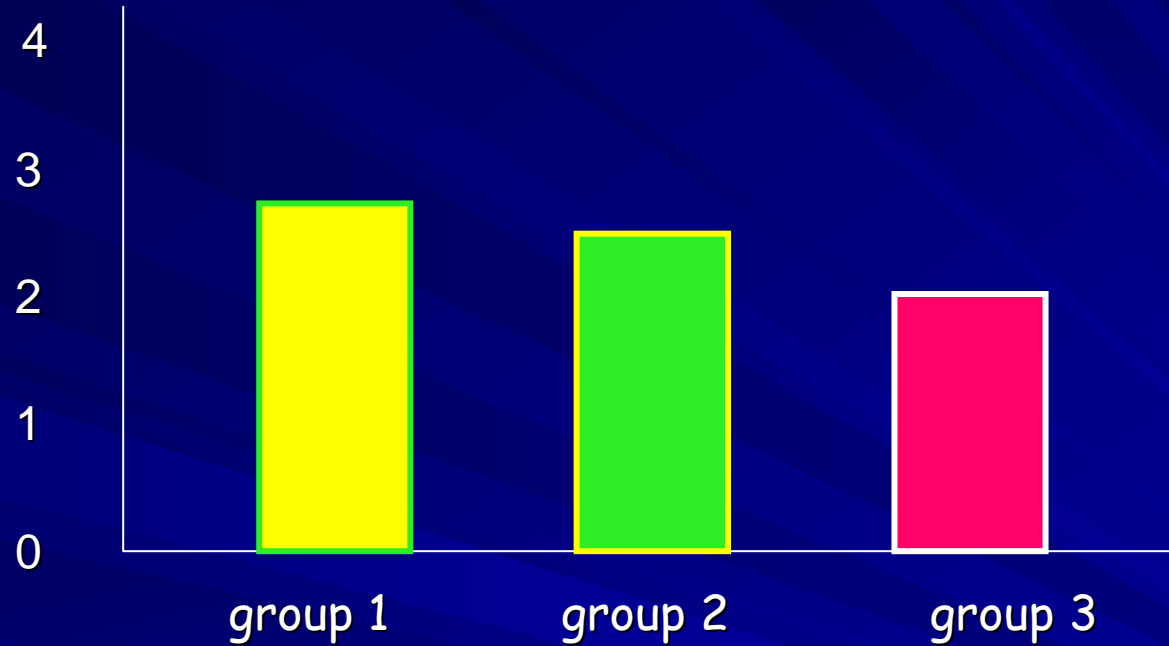
# CORD BLOOD LEVELS OF IL- 8



mean+ SEM:	389.3+115.9	30.2+5.1	33.9+8.6
range :	20.0-937	13.7-76.2	20.0-97
median :	307	27.5	20.0
CI 95% :	127-651	18.9-41.5	14.4-53.3

# CORD BLOOD LEVELS OF TNF- $\alpha$

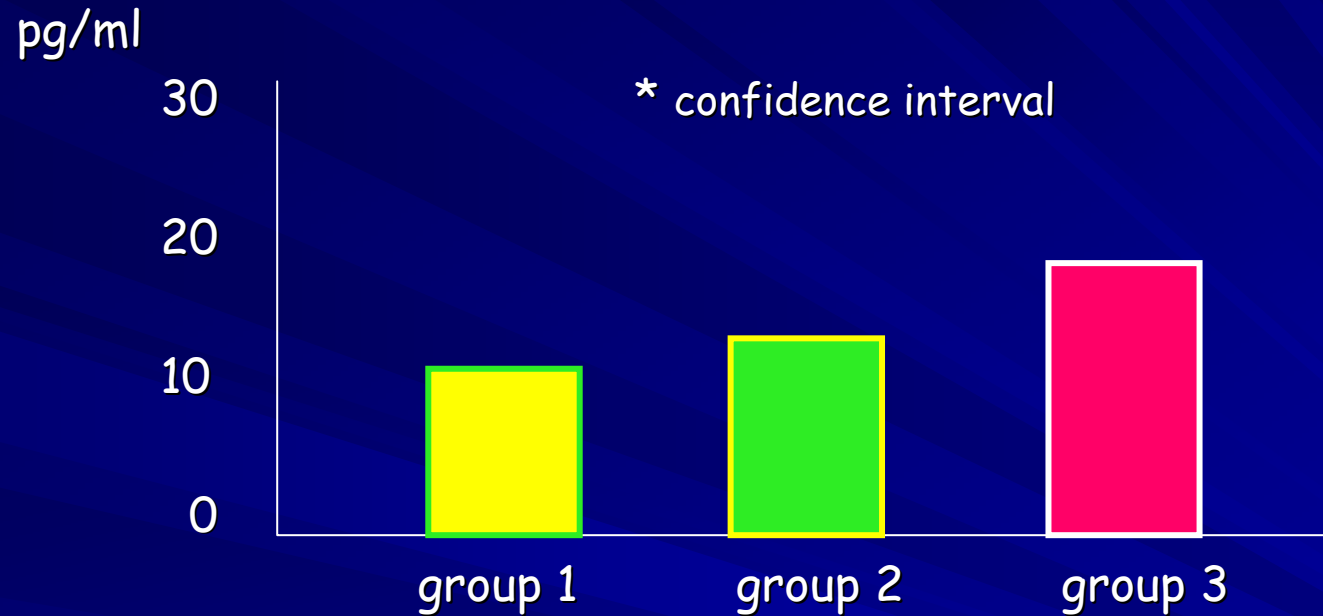
pg/ml



mean <sub>±</sub> SEM:	2.67 <sub>±</sub> 0.69	2.6 <sub>±</sub> 0.95	2.06 <sub>±</sub> 0.72
range :	1.0-6.1	1.0-10.2	1.0 <sub>±</sub> 7.8
median :	1.45	1.0	1.0
CI 95% :	1.1-4.2	0.49-4.7	0.43-3.68

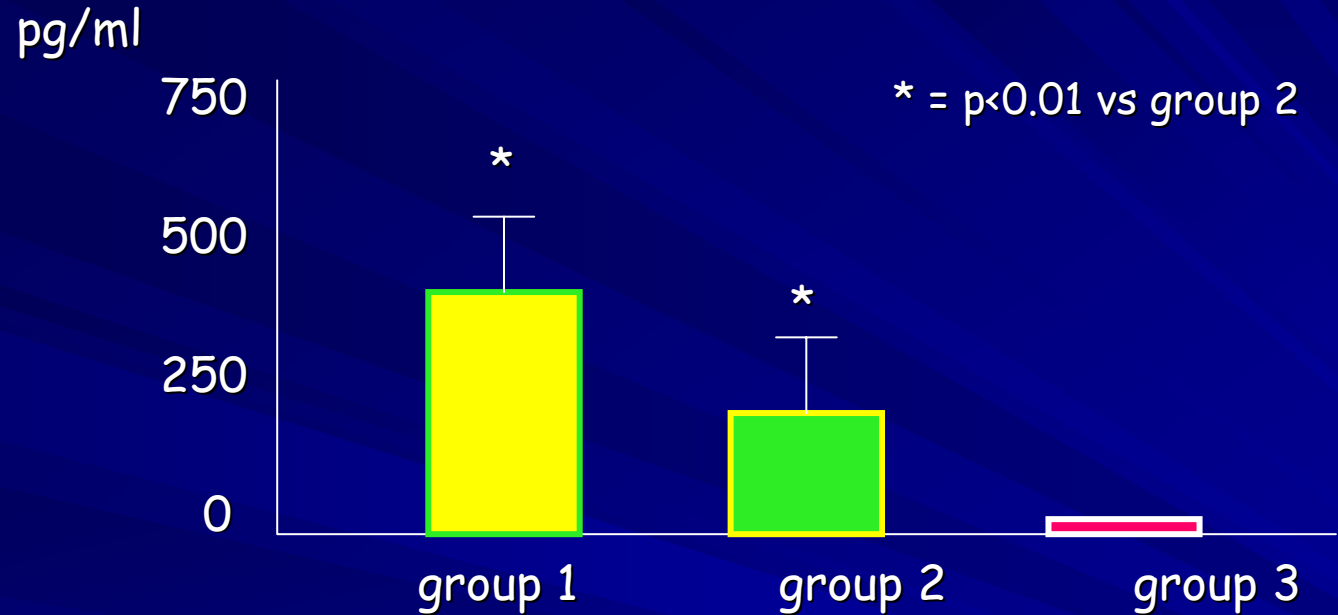


# CORD BLOOD LEVELS OF IL-1 $\beta$



mean $\pm$ SEM:	11.9 $\pm$ 6.4	12.3 $\pm$ 1.3	15.3 $\pm$ 7.6
range :	0.97-63	1.0-25	0.95-73.7
median :	1.45	1.0	4.85
* CI 95% :	-2.6-26.4	0.9-5.4	-1.9-32.4

# CORD BLOOD LEVELS OF IL-6



mean<sub>±</sub> SEM: 360.4<sub>±</sub>157.8

range : 1.0-1100

median : 60.35

CI 95% : 3.3-717

158.8<sub>±</sub>122.3

2.0-1373

26.5

113.6-431

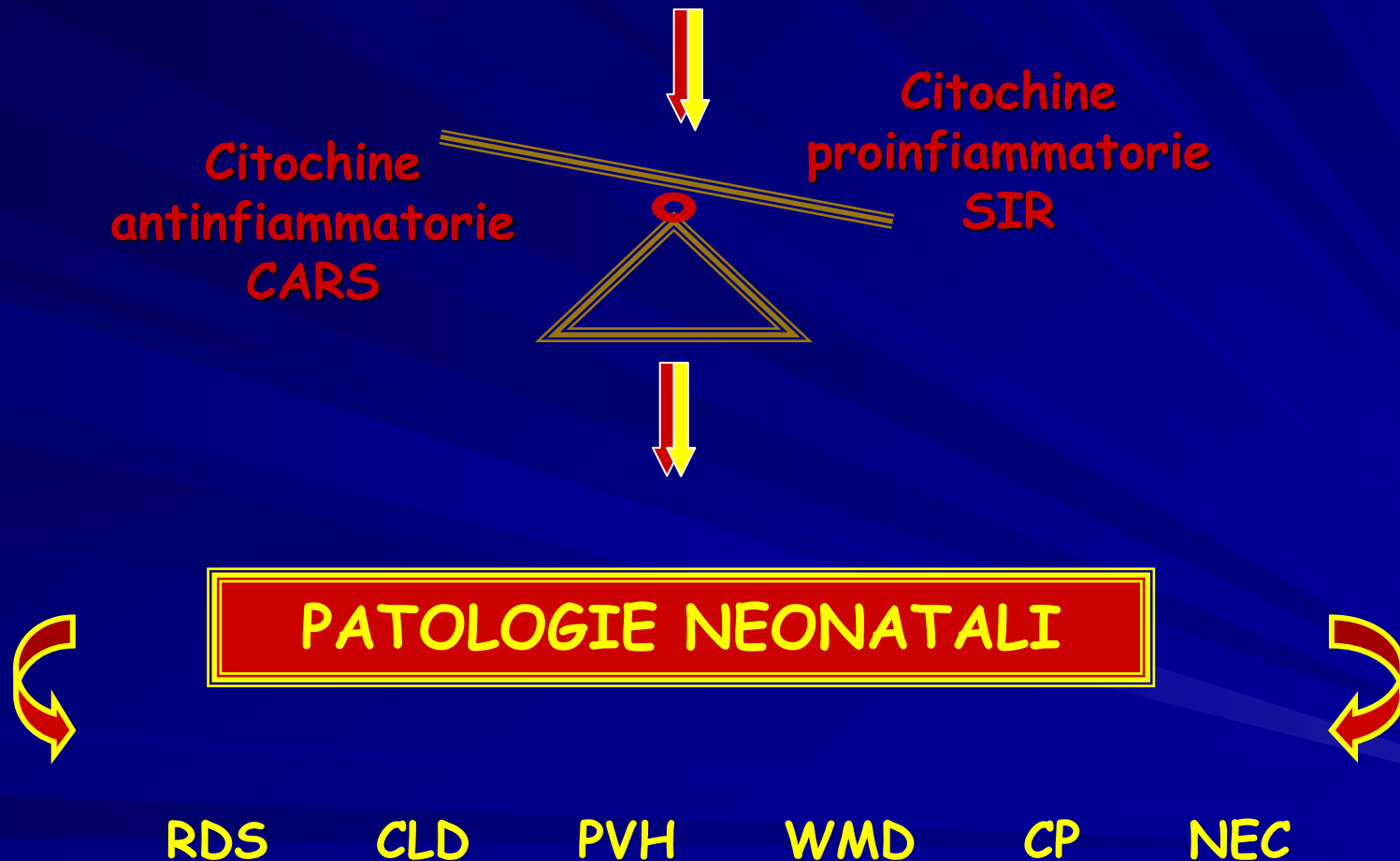
8.6<sub>±</sub>3.12

1.0-36.1

4.75

1.5-15.66

# RISPOSTA MATERNO-FETALE



# Citochine ed infezione

❖ La concentrazione delle interleuchine e delle chemochine circolanti nel neonato pretermine *senza infezione* è simile a quella del neonato a termine

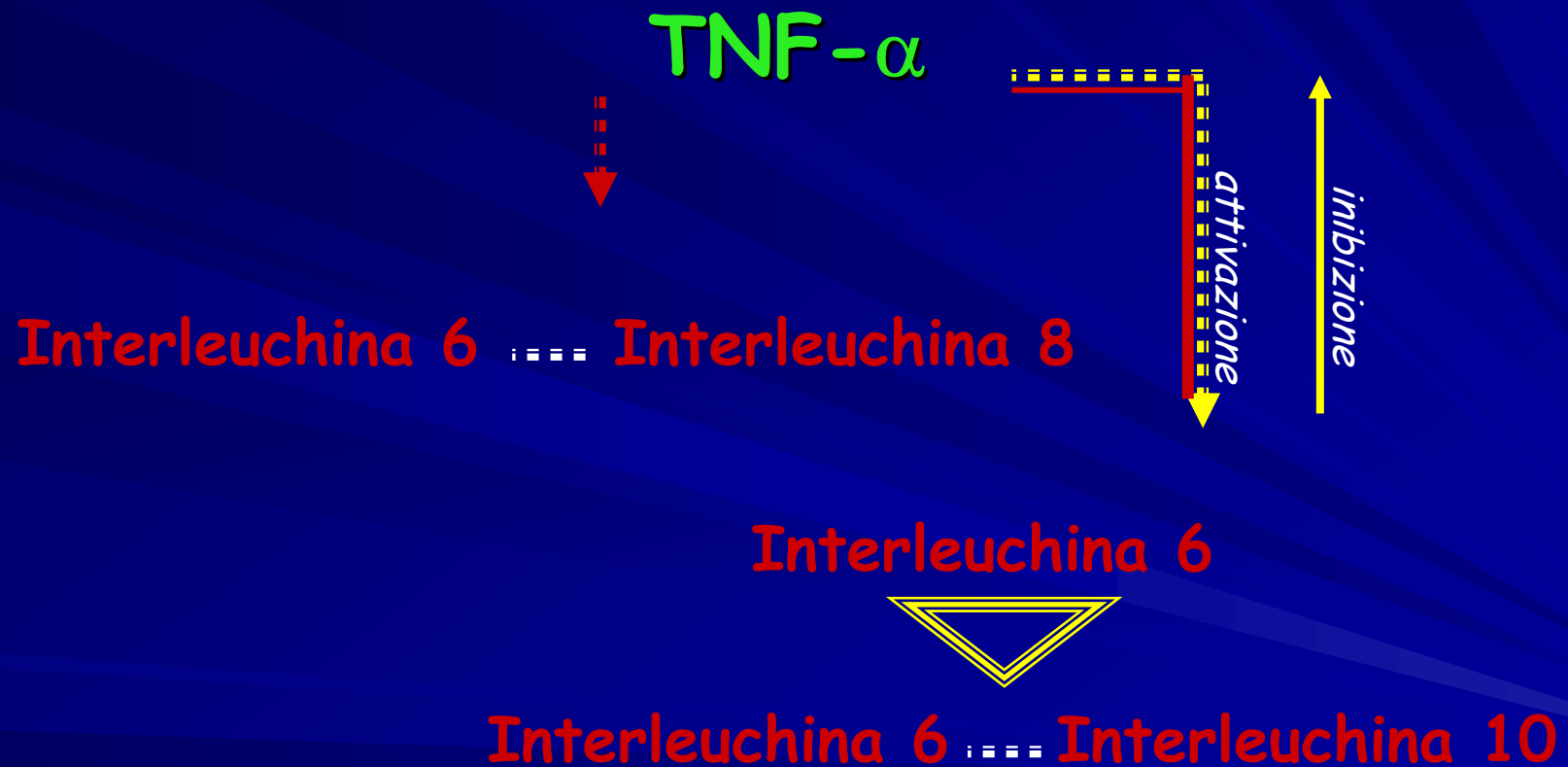
❖ Nel neonato pretermine la chemiotassi è ridotta

Sullivan Ped Res 2002

❖ Nel neonato pretermine è compromessa l'innalzamento delle citochine antinfiammatorie (IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ ) con deficit della CARS (Compensatory Antinflammatory Response Syndrome)

Schultz; Clin Exp Immunol 2004

# Ruolo centrale delle citochine





## ...Citochine ed infezione

- ❖ Alte concentrazioni di **IL-6** nel sangue materno predicono complicanze infettive nel neonato

Lewis; Am J Perinatol 2001

- ❖ **IL-6 - 174 GG** è associata ad un rischio doppio di setticemia nel pretermine

Harding; Ped: 2003

- ❖ La **PROM** è associata ad elevati livelli di citochine nel sangue cordonale e a patologia neonatale

- ❖ L'infiammazione della placenta, la corionamnionite la funisite sono associate nel neonato ad elevati livelli di **IL-6** nel sangue del cordone

Rogers; Hum Pathol 2002

## ...Citochine materne ed infezione

- ❖ Cellule del liquido amniotico (AFC) producono Interleuchine 6 ed 8

Mazzucchelli - Rondini; Am J Reprod Imm 2004

- ❖ Alte concentrazioni di Interleuchine 6 ed 8 sono predittive di sepsi e patologie neonatali

Lewis: Am J Perinatol; 2001

Arnon: J Perinat. Med; 2004

## ...Citochine ed infezione

Elevati livelli di **IL-6, IL-8 e PCR** identificano le sepsi precoci( *the best test time 0* )

Laborada e coll; Am J Perinat:2003  
Serra e coll; Ped Med e Chir: 2004

.....e fanno ridurre l'antibioticoterapia

Franz A R; Pediatrics 2004

# Il dosaggio dell'interleuchina 8 e della proteina C-reattiva ha ridotto la terapia antibiotica *non necessaria* nei neonati

Studio multicentrico in 8 centri su 1.291 neonati

IL-8  $\geq 70$  pg/ml e/o PCR  $> 10$  mg/L

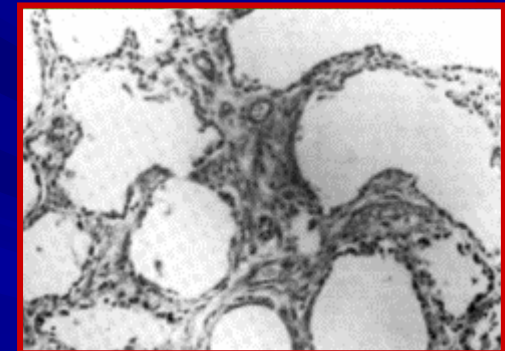
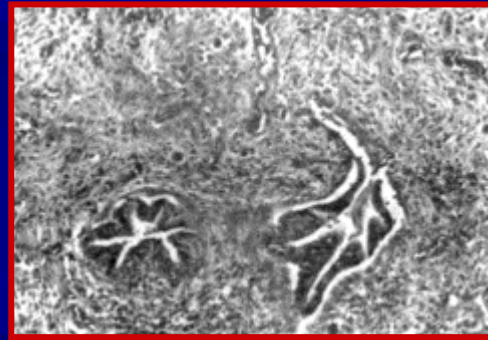
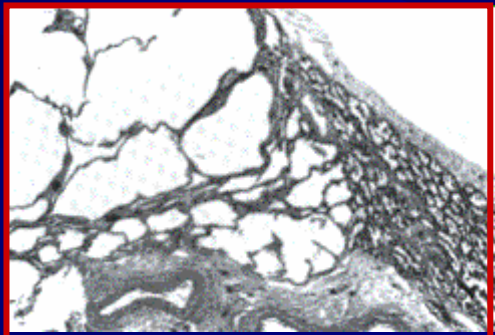
Tutti i 1.291 neonati (327 con diagnosi successiva di infezione, 964 senza infezione)

	Dati grezzi	% ( IC al 95%)
Sensibilità	245/308	80% (75-84)
Specificità	804/920	87% (84-89)
Valore predittivo positivo	245/361	68% (63-72)
Valore predittivo negativo	804/867	93% (91-95)

# Displasia broncopolmonare

## Criteri istopatologici di Northway

*Inflammatione parenchimale  
metaplasia epiteliale delle vie aeree  
aree di enfisema e fibrosi*





# SIR persistente

Infezioni prenatali

Infezioni postnatali

Sviluppo polmonare  
prenatale

Glucocorticoidi



Sviluppo polmonare  
postenatale

PDA

ventilazione meccanica  
MIP nutrizione  
basso peso

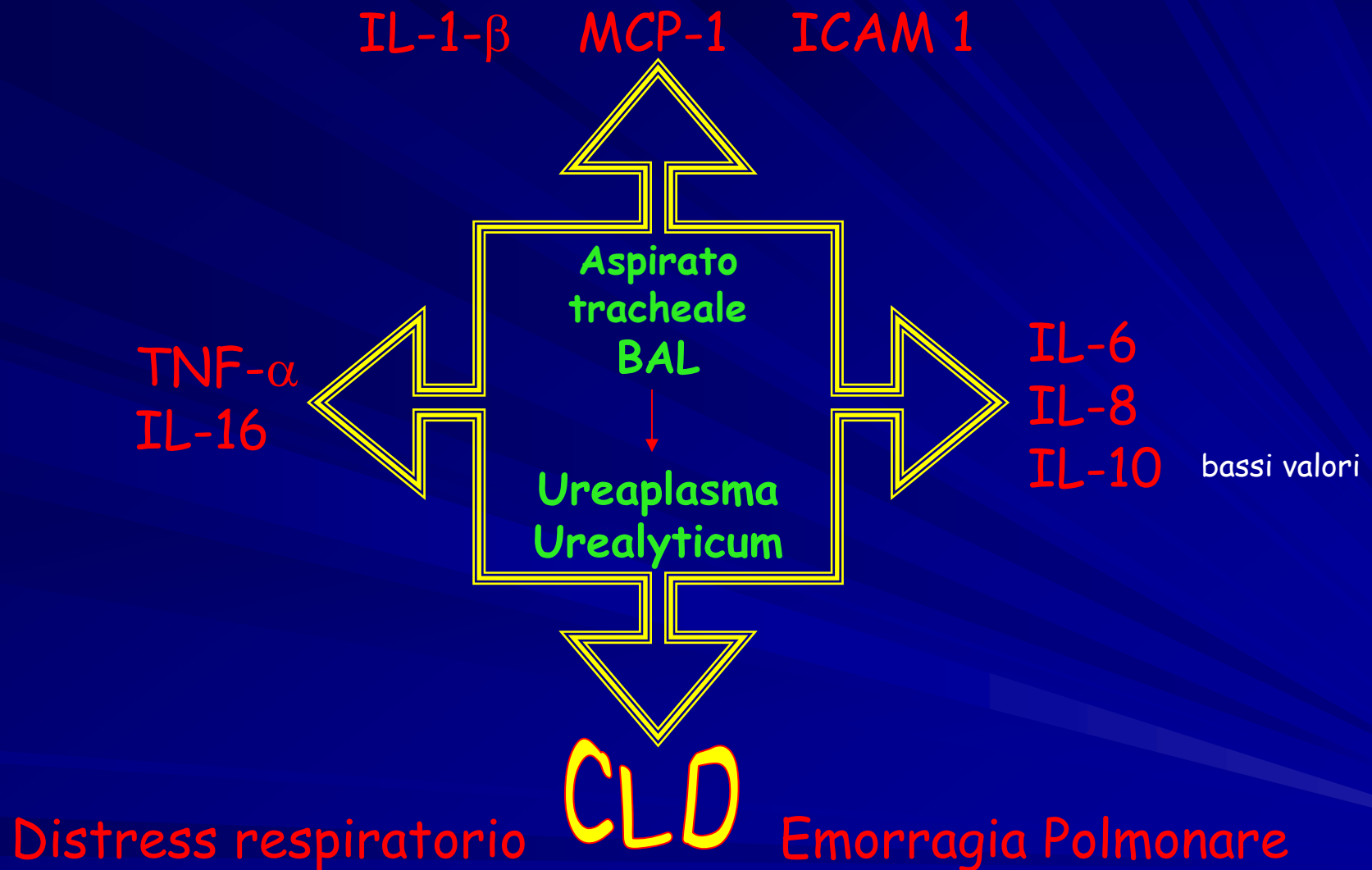
DANNO TISSUTALE

Alterati fenomeni produttivi e distruttivi

CLD

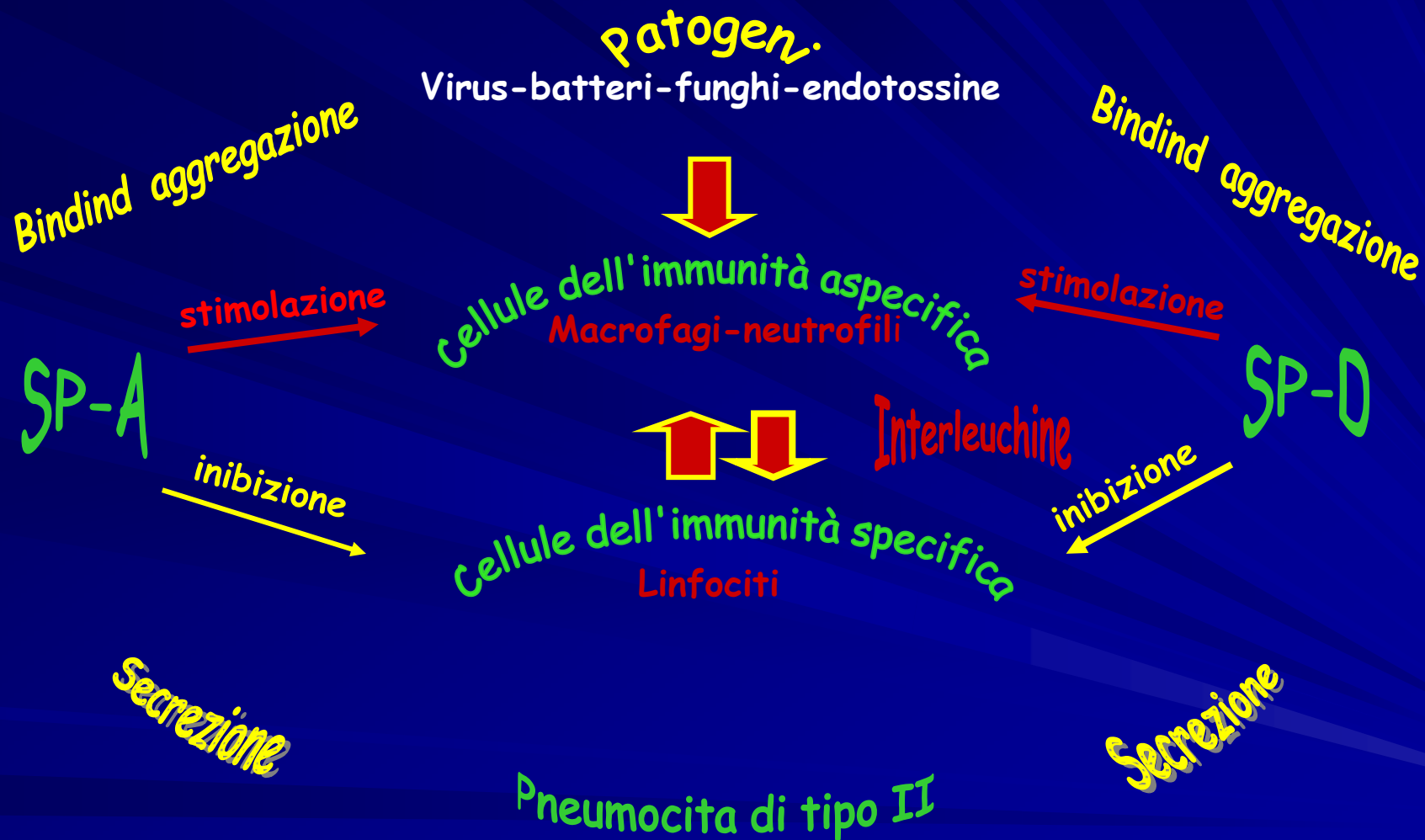
Batteri e lipopolisaccaridi inducono i macrofagi polmonari alla sintesi di abnormi quantità di  $TNF-\alpha$  ed  $IL-10$  determinando l'effetto *priming* e conseguente *auto-injury* polmonare

Nel BAL di neonati pretermine in corso di infezioni manifeste o misconosciute sono state trovate elevate quantità di *citochine*.



Baier; Ped Pulmonol: 2002 – Wang; Early ????2002 – Kotecha; Ped Research: 2004

# Funzione delle collectine



# Citochine e Surfattante

...in corso di amnionite



I deficit neurologici nei neonati VLBW si associano a lesioni cerebrali ipossico-ischemiche (HIE) ed emorragiche (IVH - PVH) e a leucomalacia periventricolare

De Vries S; Early Human Dev: 1988  
Volpe JJ; Clin Perinat: 1997

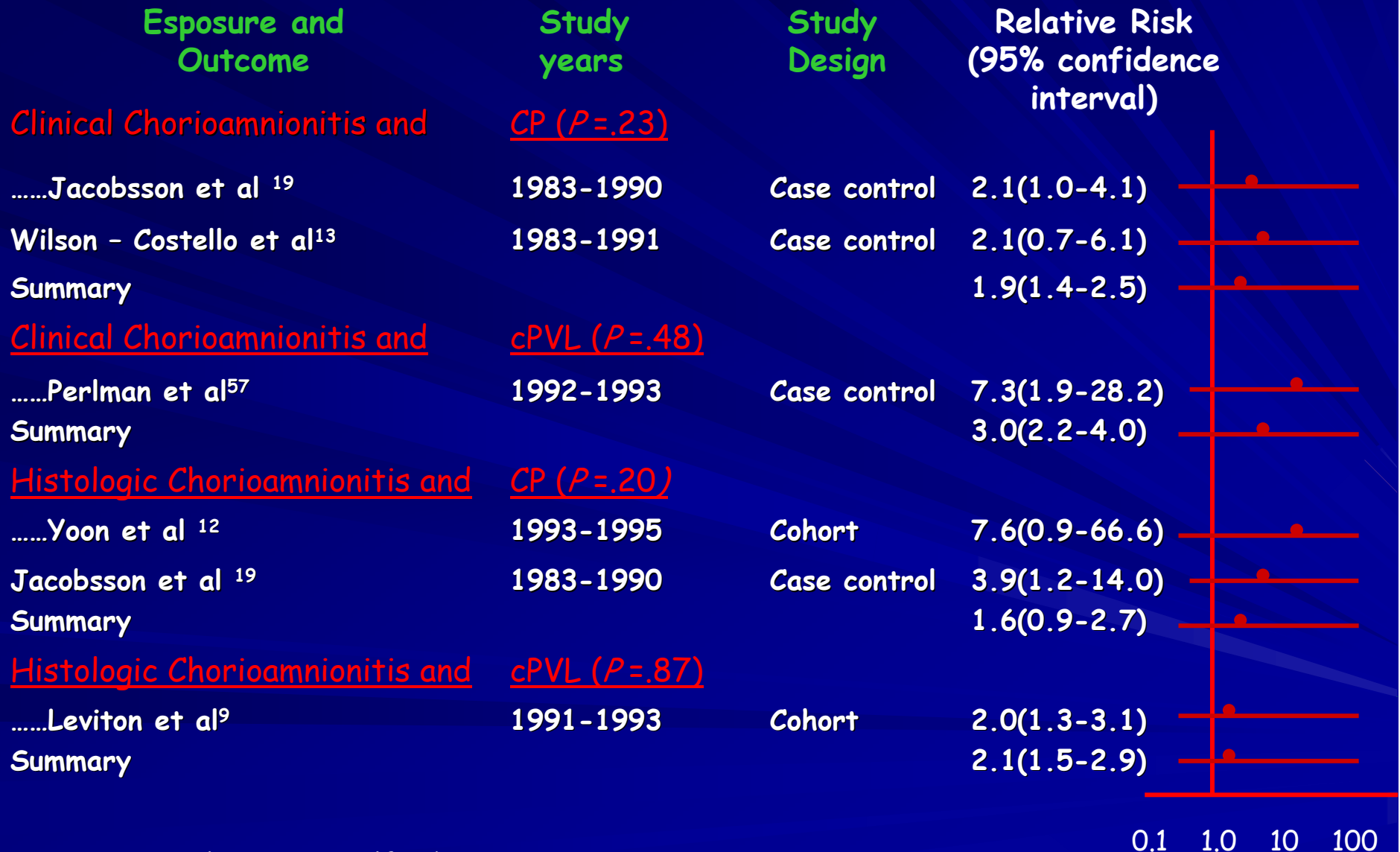
Vi è stretta correlazione fra infezioni uterine  
ascendenti, concentrazione di **citochine  
proinfiammatorie** nei tessuti materni e nel  
sangue cordonale, parto pretermine, WMD,  
Cerebral Palsy

Wu - Colford: Meta-Analysis; Jama: 2000  
Kaukola; Ann Neurol: 2004



Nei neonati a termine vi è correlazione significativa tra corioamnionite, aumento delle citochine nel sangue, anomalie all'esame neurologico e sviluppo di HIE/convulsioni

# Corioamnionite e CP o cPVL in neonati pretermine



# Metanalisi

Corioamnionite e WMD: O.R. = 1.6 (95% I.C.) 1.0 - 2.5  
(debole correlazione)

Corioamnionite e CP: O.R. = 1.5 (95% I.C.) 0.9 - 2.5

Vasculite fetale e WMD: O.R. = 3 (95% I.C.) 2.5 - 5.0

# Modello di danno cerebrale nel neonato pretermine





The inflammatory hypothesis is one of the important prenatal hypotheses, according to which maternal infection can lead to *elevated fetal blood and brain cytokine levels*, which might result in central nervous damage and subsequent CP.

The inflammatory hypothesis is currently under investigation in some large prospective studies, including the ELGAN (extremely low gestational age neonates) study in the US.

# Patogenesi della ROP







Grazie dell'attenzione

# Etiologia del parto pretermine

Vaginosi



Infezioni  
inapparenti

**PARTO PRETERMINE**

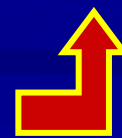
Infezioni  
sintomatiche



Infezioni  
croniche

↑ 80%

...altre cause

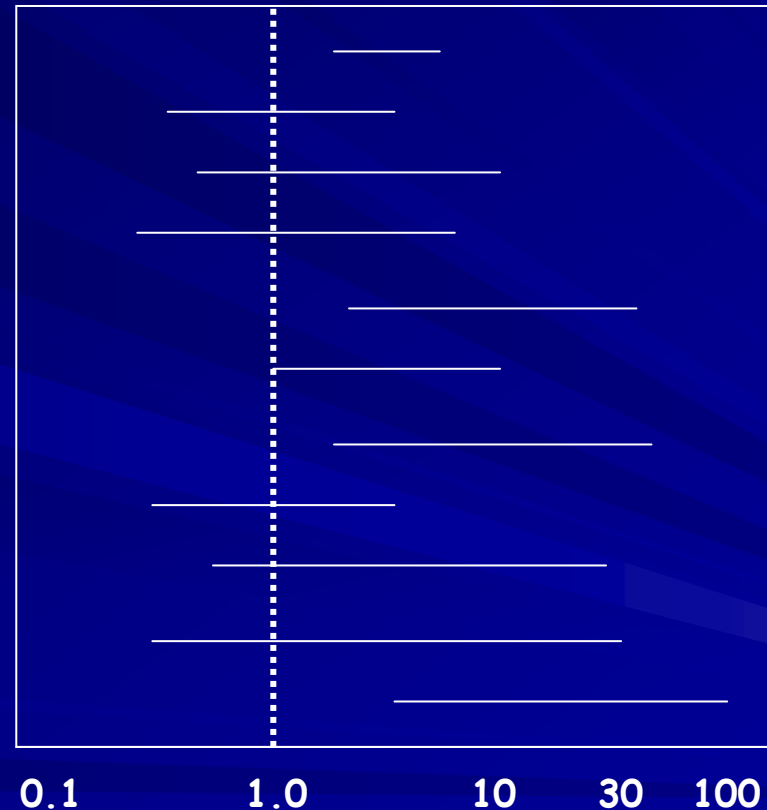


20%??

# Displasia broncopolmonare

## I FATTORI DI RISCHIO

Peso alla nascita  
Sesso maschile  
Razza bianca  
Apgar a 5' <5  
RDS severa  
Infezione  
PDA  
↑ apporto idrico  
Barotrauma  
IVH grado 3 o 4  
PDA+infezione



# DISPLASIA BRONCOPOLMONARE ETIOPATOGENESI

Processi infettivi  
pre-e post-natali

Ventilazione  
meccanica

Esposizione all'ossigeno

**Citochine pro-infiammatorie**

**ARRESTO DI SVILUPPO POLMONARE  
COMPROMISSIONE DELL'ALVEOLIZZAZIONE**