

Il Pediatra tra famiglia, protocolli e linee guida

Infezioni perinatali: risposta infiammatoria materno-fetale e patologie neonatali

V.Tripodi

Dipartimento di Pediatria
Cattedra di Neonatologia , UTIN - 2a Università di Napoli

Le infezioni perinatali determinano patologie nella madre, nel feto e nel neonato, soprattutto in quelli nati al di sotto della 30^a settimana di gestazione e rappresentano la causa del 60% ca dei parti pretermine (1).

Molte donne sono affette da vaginosi ed hanno infezioni croniche intrauterine misconosciute per mesi, asintomatiche, senza febbre, con utero trattabile e senza leucocitosi. Un piccolo numero di neonati presenta colture ematiche e del liquido cerebrospinale positive alla nascita, pur in assenza di patologia infettiva materna conclamata (2).

Batteri e virus sono responsabili delle infezioni perinatali; i batteri più comunemente identificati sono l'Ureaplasma Urealyticum, il Mycoplasma Hominis, la Gardnerella Vaginalis, i Peptostreptococchi e le specie Batteroidi; l' Escherichia Coli, lo Streptococco di gruppo B e la Candida Albicans sono meno frequenti .

I tre momenti fondamentali, quali l'infezione materna, la nascita pretermine ed il danno feto-neonatale sono fra loro collegati da un unicum etiopatogenetico rappresentato dalla risposta materna e dalla risposta feto-neonatale alle infezioni (SIR) (3).

La SIR (Sindrome da Risposta Infiammatoria) è in genere una condizione protettiva caratterizzata dall'attivazione di numerosi *fenomeni* umorali e cellulari, che determinano il processo difensivo dell'ospite verso la noxa patogena. La scarsa modulazione di questi fenomeni o la persistenza di essi può essere estremamente dannosa per il feto ed il neonato, innescando processi di *priming* (esagerata risposta a stimoli minimi) e di *up e down regulation*.

Questi fanno oltrepassare alla SIR, i confini del *processo difensivo* e attraverso l'innescamento di reazioni a cascata inducono fenomeni iperreattivi di auto-injury con sviluppo di patologie di varia entità (parto pretermine, patologia perinatale) (3,4).

La cascata delle citochine è di primaria importanza nell'evoluzione del processo difensivo. E' caratterizzata dalla comparsa di elevati livelli di citochine proinfiammatorie IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , il recettore solubile dell' IL-2 e antinfiammatorie IL-4, IL-10, TNF- β nel liquido amniotico, a livello cervico - vaginale e nel siero del feto. Spesso l'equilibrio fra le due componenti è sbilanciato a favore di quella proinfiammatoria; ciò determina un danno sull'unità feto neonatale che possiamo distinguere in diretto ed indiretto. Quello indiretto è dovuto alla patologia dei vari organi e sistemi, secondaria alla prematurità, quello diretto è determinato dall'azione dell'agente patogeno (batteri e/o tossine e virus) sui vari organi, tramite la risposta infiammatoria sistemica (3,4).

Alterati livelli delle citochine proinfiammatorie e antinfiammatorie nel sangue del cordone, nel liquido amniotico e nel sangue materno sono associati non solo al parto pretermine, ma anche a patologie neonatali (distress respiratorio, emorragia polmonare,

broncodisplasia, emorragia intraventricolare, lesioni della sostanza bianca cerebrale, paralisi cerebrale, enterocolite necrotizzante, ROP e piastrinopenia (5).

Nel neonato pretermine la concentrazione delle citochine e chemochine circolanti è simile a quella del neonato a termine (6), mentre è compromessa l'innalzamento delle citochine antinfiammatorie; bassi livelli di IL-10 e TGF- β sarebbero responsabili della CARS (Compensatory Antinflammatory Response Syndrome) e, pertanto, delle gravi compromissioni organiche durante le infezioni (7).

Il TNF- α gioca un ruolo centrale nella SIR, neutralizzandolo infatti con anticorpi specifici vengono ridotte numerose reazioni da shock settico (8).

L'IL-6 ha altrettanto un ruolo cruciale; sono state individuate due varianti dell'IL-6: 175GG e 174GG. Il genotipo IL-6 174GG favorisce la setticemia nel neonato (9).

La PROM è associata ad elevati livelli di citochine nel sangue cordonale e patologia neonatale; una stretta correlazione esiste tra la severità delle corionamnioniti, e i livelli di IL-6 nel sangue cordonale del neonato a termine e pretermine (10). Le cellule del liquido amniotico (AFC) producono citochine IL-6 e IL-8 (11). Alte concentrazioni di IL-6 nel sangue materno sono predittivi di patologia fetoneonatale (12) e di sepsi neonatali tardive (13).

La valutazione delle concentrazioni di IL-6 e IL-8 è predittiva di sepsi precoce (14), prima della positivizzazione di altri tests e di danno organico multisistemico (15).

La presenza di IL-8 mRNA nelle secrezioni vaginali di donne con parto pretermine a membrane integre è predittiva di infezioni congenite fetali (16).

La CLD, malattia multifattoriale, esprime in modo completo la peculiarità della risposta infiammatoria persistente fetoneonatale a più noxae concomitanti e durature nel tempo quali basso peso, prematurità, MIP, PDA e sepsi (17,18). Le infezioni perinatali (corionamnioniti, funisiti), iniziate già in utero, danno luogo all'attivazione delle citochine proinfiammatorie, che, non bilanciate nel pretermine da quelle antinfiammatorie, innescano la sequenza *infiammazione polmonare, danno tissutale, abnorme riparazione*, e costituiscono la base per lo sviluppo della CLD.

I batteri e le loro tossine infatti stimolano direttamente le cellule infiammatorie (fagociti e macrofagi) dell'organo interessato, il polmone, e danno luogo ad un'abnorme innalzamento locale di citochine (TNF- α , IL-10) che amplificano la risposta di altre cellule immunitarie e non (19) determinando l'effetto *priming* del polmone con conseguente *auto-injury*. Numerosi studi confermano quanto suddetto. Elevate quantità di citochine proinfiammatorie, infatti, sono state repertate nel BAL di neonati pretermine in corso di infezioni perinatali manifeste o misconosciute (20). È nota l'interazione tra citochine, proteine del surfattante e l'immunità aspecifica polmonare. La SP-A e SP-D, collectine, favoriscono la fagocitosi dei macrofagi e la proliferazione linfocitaria, modulando la secrezione delle citochine.

In corso di corionamnionite l'IL-1 α aumenta l'innalzamento delle proteine SP-A e SP-B mRNA e riduce l'incidenza di RDS, mentre fa diminuire le proteine SP-B e SP-C nei prematuri *moderati* favorendo la patologia polmonare successiva. I glicocorticoidi tendono ad aumentare l'incremento di SP-B e SP-C per soppressione dell'IL-1 α (21).

Baier e coll. (22) hanno evidenziato valori significativamente elevati di IL-8 e MCP-1 (Monocyte-Chemoattractant Proteina-1) nell'aspirato tracheale di neonati pretermine; valori associati ad emorragia polmonare, CLD e "poor outcome". Wang e coll. hanno trovato elevati livelli di IL-16 associati ad incremento dei livelli di macrofagi CD4+ nel liquido tracheale di neonati pretermine ventilati, con aumentata incidenza di CLD (23).

Alte concentrazioni delle citochine proinfiammatorie IL-1, IL-6 e IL-8, di ICAM-1 e neutrofili sono stati trovati nei polmoni di neonati che hanno sviluppato la CLD; nè mancano segnalazioni di elevata colonizzazione delle vie respiratorie da parte dell'*U. Urealyticum* associata ad una più alta incidenza di CLD nei soggetti con intensa

risposta infiammatoria, elevata concentrazione di macrofagi alveolari pur in assenza di sintomatologia clinica evidente e indici bioumorali di infezione (24).

I deficit neurologici nei neonati pretermine (VLBW) si associano a lesioni cerebrali emorragiche (emorragia periventricolare- intraventricolare, infarto emorragico) e a leucomalacia periventricolare (25,26).

Vi è una stretta correlazione tra infezioni intrauterine ascendenti, produzione di citochine proinfiammatorie dai tessuti materni, parto pretermine e CP (Cerebral Palsy). Levinton ha sostenuto che le citochine proinfiammatorie IL-1 e TNF- α , prodotte in corso di infezioni intrauterine, possono essere responsabili del danno della sostanza bianca (28). Esse aumentano la permeabilità della barriera ematoencefalica e facilitano il passaggio di endo-esotossine e citochine nel cervello; queste stimolerebbero la microglia a produrre IL-1, IL-6 e TNF- α che provocherebbero l'ipertrofia degli astrociti e la morte degli oligodendrociti, cellule responsabili della sintesi della mielina, svolgendo un ruolo fondamentale nella patogenesi della leucomalacia della sostanza bianca e della successiva CP (29,30).

Gli astrociti ipertrofici stimolati da IL-1 α producono inoltrare ossido nitrico, neurotossico (30).

Υλτεριοι στυδι ηαννο χονφερματο θυεστι δατι εδ επιδενζιανο υνα στρεττα χορρελαζι ονε τρα λ□αλτα χονχεντραζι ονε δι χιτοχηνη νελ σανγυε δελ χορδονε, λιθυιδο αμνιοτιχο ε κεφαλοραχηδιανο δελ νεονατο, ινφεζιοι ε λεσιονι δελλα σοστανζα βιανχα ριλεπα τε χον MPI (31,32).

Περταντο σαρεββε νεχεσσαριο αττιπαρε στρατεγιε τεραπευτιχηε πριμα δελλα να σχιτα περ πρεπενιρε λα παραλισι χερεβραλε, θυαλι προφιλασσι χον αντιβιοτιχι περ λε ινφεζιοι συβχλινηε, ο υτιλιζζανδο ινιβιτορι σελεττιπι δελλε χιτοχηνηε περ λα νευρο προτεζι ονε δελ νεονατο πρετερμινε α ρισχηιο(34).

I χορτιχοστεροιδι ποτενζιανο λ□αζι ονε δελ φαττορε νευροτροφιχο χιλιαρε, XNTΦ, υνα ολιγοτροφινα χηε ινιβισχε ιλ TNF- α responsabile del danno della sostanza bianca.

Tutto ciò significa che il neonato pretermine al di sotto della 30° settimana è più a rischio di lesioni “ cerebrali” e l'elevato incremento di citochine proinfiammatorie rappresenta una delle cause, ma anche il marcatore a lungo termine del danno neurologico.

La retinopatia del pretermine (ROP) è considerata una malattia multifattoriale; alcuni studi hanno indicato nella sepsi perinatale un fattore di rischio per tale patologia. In corso di sepsi, infatti, l'ipotensione e la stimolazione dei macrofagi da parte dei batteri, tramite l'increzione di TNF- α determinerebbero l'aumento del VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), una delle cause della neoangiogenesi retinica (35,36).