

La corioamnionite peggiora l'outcome del neonato prematuro? Una questione controversa

Does chorioamnionitis worsen the outcome of preterm infants? A controversial issue

C. Pietrasanta,¹ L. Pagni,¹ B. Acaia,² M.W. Ossola,² S. Perniciaro,¹ L. Maffei,¹ B. Ghirardi,¹ F. Mosca¹

Key words: chorioamnionitis, prematurity, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, brain damage, sepsis

Abstract

The term chorioamnionitis is used to describe an intrauterine status of infection/inflammation of either mixed fetal-maternal (chorioiddecidual space) or fetal origin (chorioamniotic membranes, amniotic fluid, umbilical cord). Histological, microbiological, biochemical and clinical criteria are used to define chorioamnionitis. Histopathological examination of the placenta is the gold standard for evaluating antenatal inflammatory processes that might influence fetal development.

Chorioamnionitis is the leading cause of very preterm delivery and its incidence increases with decreasing gestational age. Therefore, it contributes to the high morbidity and mortality of infants born prematurely. In the last decades, several studies have been performed to assess a gestation-independent effect of chorioamnionitis on neonatal and long-term outcome with variable results. The discrepancy observed across studies may be attributable to differences in inclusion and exclusion criteria, disease definitions, methods, and whether potential confounding factors such as gestation-

al age were considered. As underlined by several Authors, the increasingly widespread use of antenatal steroids may have contributed to improve neonatal outcome and can therefore partially explain the different results between studies. In the current review we aim to give an overview and synthesis of a vast amount of existing literature on the association between antenatal infection/inflammation and neonatal and long-term outcome.

Riassunto

Il termine corioamnionite viene utilizzato per descrivere uno stato infettivo/inflammatorio intrauterino che si può verificare tra i tessuti materni e le membrane fetali (spazio corioiddeciduale) o negli annessi fetali propriamente detti (membrane amniocoriali, liquido amniotico, cordone ombelicale). Per la diagnosi di corioamnionite possono essere utilizzati criteri istologici, microbiologici, biochimici o clinici. L'esame istopatologico della placenta rappresenta il gold standard per la diagnosi di corioamnionite. Numerose evidenze esistono in letteratura in favore del fatto che la corioamnionite rappresenta la causa primitiva di parto pretermine in una significativa percentuale di casi e, pertanto, contribuisce in larga misura alla morbilità e mortalità associate alla prematurità. Negli ultimi decenni sono stati condotti numerosi studi per cercare di comprendere se e in che misura uno stato infettivo/inflammatorio intrauterino può peggiorare l'outcome a breve e a lungo termine nei neonati prematuri. I risultati tra i diversi studi sono però discordanti, e ciò può essere sicuramente in gran parte attribuibile ai differenti criteri di inclusione ed esclusione e di diagnosi utilizzati, ai differenti metodi e alla valutazione o meno dei possibili fattori confondenti, come ad esempio l'età gestazionale. Come sottolineato da diversi Autori, l'utilizzo sempre più diffuso dei corticosteroidi prenatali può aver contribuito a migliorare l'outcome del neonato prematuro e può per-

¹ NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy

² Department of Obstetrics and Gynecology, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore, Policlinico, University of Milan, Milan, Italy

Indirizzo per la corrispondenza (Corresponding author):

Lorenza Pagni, MD

NICU, Department of Clinical Sciences and Community Health, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, University of Milan, Milan, Italy

Via Commenda 12, 20122 Milan, Italy

Tel: +393355793713; Fax: +390255032429; e-mail: lorenza.pagni@mangiagalli.it

tanto in parte spiegare i differenti risultati tra i vari studi. L'obiettivo principale di questa revisione è stato quello di riportare quello che è lo "stato dell'arte" sulle possibili conseguenze che uno stato infettivo/inflammatorio intrauterino può avere sull'outcome neonatale a breve e a lungo termine.

Introduzione

L'importanza della patologia placentare nella diagnosi e nel trattamento delle diverse situazioni cliniche neonatali è stata riconosciuta da molto tempo. Nel 1892, Ballantyne, un ostetrico scozzese, scriveva: "During the intrauterine life, the fetus, the membranes, the cord, and the placenta form an organic whole, and disease of any part must react upon and affect the others".¹

Numerose evidenze esistono ormai in letteratura in favore del fatto che, tra le patologie placentari, l'infezione/inflammatione degli annessi fetali (corioamnionite/funisite) rappresenta la causa primitiva di parto pretermine in una significativa percentuale di casi (fino al 50%).²

Negli ultimi decenni sono stati condotti numerosi studi per cercare di comprendere se e in che misura uno stato infettivo/inflammatorio intrauterino può peggiorare l'outcome a breve e a lungo termine nei neonati prematuri. Considerata l'incidenza più elevata di corioamnionite/funisite alle età gestazionali (E.G.) più basse,²⁻⁴ sforzi sono stati compiuti dai diversi Autori per dimostrare un effetto negativo sull'outcome indipendente dall'E.G.. I risultati tra i diversi studi sono però discordanti, e ciò può essere sicuramente in gran parte attribuibile alla concomitante presenza di molti fattori confondenti, che vanno dall'E.G. ai differenti criteri di diagnosi utilizzati e ai differenti e spesso numerosi insulti postnatali a cui un neonato prematuro va incontro dopo la nascita.

Infezione/inflammatione intrauterina: dalla corioamnionite alla funisite, un "continuum" dalla madre al feto

L'infezione intrauterina si può verificare nella decidua materna, tra i tessuti materni e le membrane fetali, cioè nello spazio coriodecidual, negli annessi fetali propriamente detti, cioè nelle membrane fetali (corion e amnion), nella placenta, nel liquido amniotico, nel cordone o funicolo ombelicale, fino ad arrivare a interessare anche il feto (Fig. 1). Il termine corioamnionite, che in senso stretto si riferisce ad uno stato infettivo/inflammatorio del corion e dell'amnion, viene spesso utilizzato anche per descrivere uno stato infettivo/inflammatorio intrauterino che interessa non solo le membrane amniocoriali ma anche gli altri annessi fetali.

Sicuramente l'infezione intrauterina rappresenta una causa frequente e importante di nascita pretermine. Il primo studio che ha fornito una sostanziale evidenza microbiologica della relazione esistente tra infezione intrauterina prima della rottura delle membrane e parto pretermine risale al 1977, quando Bobitt e coll.⁵ riuscivano ad isolare batteri dal liquido amniotico in 7 su 10 donne in travaglio pretermine con membrane integre. In base ai risultati di successivi studi

microbiologici, l'infezione intrauterina può spiegare almeno il 25-40% delle nascite pretermine; questo dato, peraltro, è verosimilmente sottostimato in quanto l'infezione è talvolta difficile da diagnosticare con certezza, sia per i limiti presentati dalle metodiche colturali tradizionali sia per la difficoltà di campionamento del liquido amniotico (necessità di amniocentesi se le membrane sono integre).^{2,6,7}

I microorganismi batterici, che sono gli agenti patogeni più frequentemente responsabili di infezione intrauterina, possono raggiungere la cavità amniotica attraverso diverse modalità: 1) per via ascendente a partenza dalla vagina e dalla cervice; 2) per via ematogena attraverso la placenta; 3) per via retrograda a partenza dalla cavità peritoneale attraverso le tube di Falloppio; 4) per introduzione accidentale, iatrogena, in concomitanza con procedure invasive, come l'amniocentesi, la villocentesi, il prelievo di sangue fetale o il posizionamento di shunt.² La via di accesso più frequente è la via ascendente. I microorganismi risalgono dal tratto genitale inferiore e raggiungono inizialmente lo spazio coriodecidual, da dove possono successivamente attraversare le membrane amniocoriali intatte raggiungendo la cavità amniotica e talvolta il feto.³

Nonostante ad oggi non sia ben chiaro in quale periodo della gravidanza i batteri risalgono più frequentemente dalla vagina per invadere la cavità amniotica, esistono numerose evidenze in favore del fatto che l'infezione intrauterina sia una patologia cronica più spesso che acuta. L'infezione si può verificare nelle prime epoche della gravidanza e rimanere misconosciuta per mesi. Il fatto che i microorganismi più frequentemente isolati nella cavità amniotica nel travaglio di parto pretermine prima della rottura delle membrane siano l'*Ureaplasma urealyticum*, i micoplasmi genitali (*Mycoplasma hominis* e *genitalium*), la *Gardnerella vaginalis* e i batteri appartenenti al genere *Bacteroides*, tutti organismi a bassa virulenza, potrebbe spiegare sia la frequente cronicità delle infezioni intrauterine sia la frequente assenza di segni clinici di infezione. Batteri come lo *Streptococcus* β -emolitico di gruppo B o l'*Escherichia coli*, che possono essere presenti nel tratto genitale più basso, sono raramente isolati nella cavità amniotica prima della rottura delle membrane.^{2,3,6} L'infezione intrauterina che insorge nelle prime epoche della gravidanza e che tende a rimanere silente per settimane, più facilmente diventa sintomatica dopo la 20ª settimana di epoca gestazionale. In questo periodo, infatti, le membrane amniocoriali si accollano strettamente alla decidua uterina, sotto la pressione interna del liquido amniotico. Se alcuni microorganismi sono già presenti in loco, si possono formare multipli microascessi nello spazio coriodecidual, i quali favoriscono la replicazione batterica e la successiva invasione delle membrane stesse, del liquido amniotico e in ultima istanza del feto.⁸ La cronicità dell'infezione intrauterina può, ad una prima analisi, apparire in contrasto con l'evidenza anatomopatologica, che descrive la maggior parte dei quadri di corioamnionite come "inflammazioni acute"; in realtà, una colonizzazione prolungata può non comportare per lungo tempo una risposta infiammatoria, risposta che tuttavia può essere scatenata in concomitanza con la comparsa di fattori favorevoli (ad esempio una sovrainfezione, un distacco anche parziale di placenta, la rottura delle membrane) portando all'attivazione dei meccanismi che scatenano il travaglio di parto pretermine.

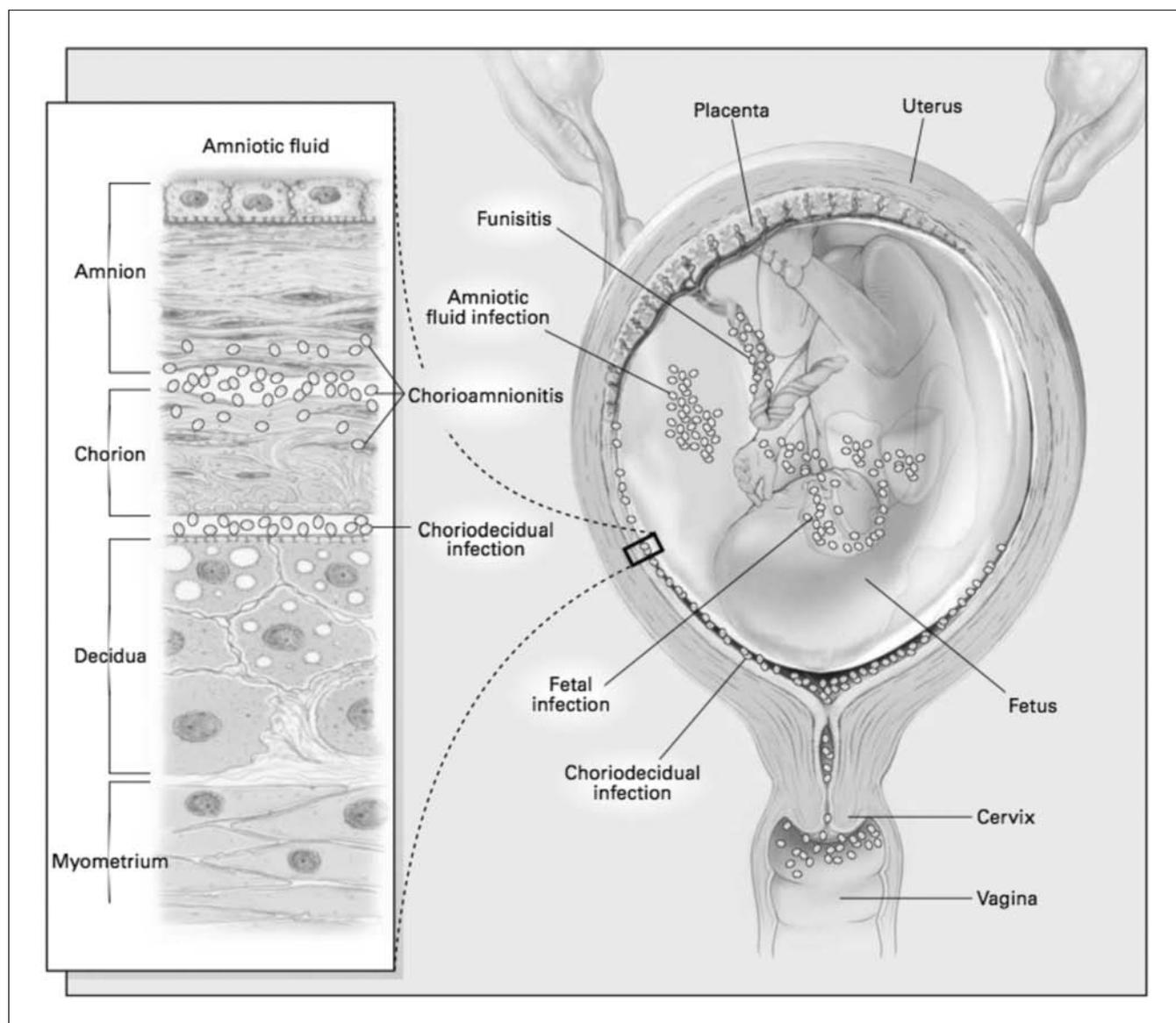


Figura 1.

Siti di infezione intrauterina. Riprodotto da Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7

I meccanismi attraverso i quali l'infezione intrauterina porta al travaglio pretermine sono la conseguenza dell'attivazione del sistema immunitario innato. La componente innata del sistema immunitario assicura una protezione immediata dall'invasione microbica, riconoscendo la presenza dei microorganismi o dei loro prodotti, prevenendo l'invasione tissutale ed evocando nell'ospite una risposta mirata a limitare la proliferazione microbica. Si innesca una cascata di eventi che porta al rilascio di numerosi mediatori dell'infiammazione: citochine, chemochine, prostaglandine, proteasi e altri enzimi. In particolare, le prostaglandine stimolano la contrattilità uterina, mentre gli enzimi degradanti la matrice extracellulare favoriscono la rottura delle membrane. Il risultato finale di questa cascata infiammatoria è l'induzione della contrattilità uterina, l'infiltrazione di cellule infiammatorie nei tessuti gestazionali, il distacco della placenta e una serie di cambiamenti biochimici e strutturali

li a livello della cervice uterina, definiti "ripening" (ammorbidimento, appianamento) e "weakening" (indebolimento) delle membrane fetali.⁷

Anche il feto può giocare un ruolo importante nell'induzione del travaglio pretermine in risposta ad un insulto infettivo. Quando l'infezione raggiunge il feto, l'aumentata produzione fetale di ormone corticotropo determina una aumentata produzione di cortisolo fetale e quindi di prostaglandine. Inoltre, aumenta la produzione fetale di citochine, il cui livello nel sangue fetale è stato dimostrato correlare in modo significativo con l'insorgenza di parto pretermine.^{3,6}

La cascata infiammatoria sopra descritta, che porta all'espletamento del parto pretermine in seguito ad infezione intrauterina, può essere attivata anche da meccanismi non primariamente infettivi, come l'ipossia o le variazioni nel pH del liquido amniotico. Appare verosimile che stati infiammatori non riconducibili ad un'infezione pos-

sano essere responsabili di eventi come il travaglio pretermine e la rottura pretermine prematura delle membrane [PPROM = Preterm Premature – or Prelabor (almeno 1 ora prima della comparsa delle contrazioni) – Rupture Of Membranes]. L'infiammazione, peraltro, può essere considerata un processo attraverso il quale l'organismo risponde a stimoli nocivi nel tentativo di limitare il danno e di riparare i tessuti danneggiati. La corioamnionite, pertanto, è sempre più "letta" come un processo infiammatorio delle membrane amniocoriali, e ciò rende ragione del fatto che la diagnosi di certezza debba necessariamente essere una diagnosi istopatologica, basata sulla evidenza macroscopica di infiammazione delle membrane (infiltrazione di leucociti polimorfonucleati e di altre cellule del sistema immunitario, come macrofagi e cellule T).^{6,7,9}

In alcune casistiche, la prevalenza di corioamnionite istologica è superiore al 50% nelle donne che partoriscono prematuramente¹⁰ e, tra queste, è significativamente più elevata nelle donne con PPRM rispetto alle donne che presentano membrane integre (80% vs. 33%).⁹ La prevalenza diminuisce con l'aumentare dell'E.G. a cui si verifica il parto prematuro. Nonostante diversi studi abbiano confermato questo dato, le percentuali riportate variano tra i diversi Autori. Ciò dipende verosimilmente dal tipo di campione, dalla numerosità, dalle differenze razziali e dai metodi di analisi e di classificazione utilizzati dall'anatomopatologo. In uno studio retrospettivo pubblicato nel 2004 condotto su 4000 neonati pretermine, Lahra e coll.⁴ riportavano un'incidenza di corioamnionite istologica pari al 31%, con un range che variava dal 66% a 24 settimane di E.G. al 16% al termine della 34^a settimana di E.G..

Oltre ai criteri istologici, possono essere utilizzati per la diagnosi di corioamnionite criteri clinici (presenza nella madre di segni clinici di infiammazione locale e sistemica), microbiologici [positività delle colture o della polymerase chain reaction (PCR) su liquido amniotico per agenti patogeni] e criteri biochimici [proteina C-reattiva (CRP) sierica materna, fibronectina fetale nelle secrezioni cervicovaginali, etc.]. Nella Figura 2 sono schematicamente illustrati i criteri utilizzati per la definizione di corioamnionite e le loro interrelazioni.¹¹ Come evidente nella figura, il metodo più sensibile per definire la corioamnionite è l'esame istologico, mentre l'esame clinico è il meno sensibile. Nello studio sopra citato,¹⁰ Edwards e coll. riportavano, in una casistica di parti pretermine, una prevalenza di corioamnionite clinica del 5-10% e di corioamnionite istologica superiore al 50%.

Quando l'insulto infettivo/infiammatorio, a partenza dalla madre, raggiunge il feto, questo può "montare" una sua risposta infiammatoria, la cui intensità è direttamente proporzionale alla maturità del suo sistema immunitario. Si configura il quadro della cosiddetta FIRS (Fetal Inflammatory Response Syndrome), definita dagli Autori che per la prima volta la descrissero nel 1998¹² sulla base di concentrazioni elevate di interleuchina (IL)-6 nel sangue fetale (> 11 pg/mL), e caratterizzata dal punto di vista istopatologico da un quadro di funisite/vasculite corionica, con presenza di granulociti polimorfonucleati fetali nei vasi del funicolo. L'attivazione dell'endotelio dei vasi fetali in presenza di funisite si può accompagnare ad attivazione endoteliale sistemica, che può svolgere un ruolo fondamentale nel determinare un danno multiorgano.¹³

Come per la corioamnionite, la prevalenza di funisite aumenta alle E.G. più basse. Nel 2005, Lau e coll.¹⁴ riportavano, in una popolazione di neonati di E.G. inferiore a 34 settimane, una prevalenza di funisite pari al 62%; Lahra e coll., nel 2004,⁴ riportavano percentuali variabili, a seconda dell'E.G., dal 25% a 30-34 settimane al 65% ad E.G. inferiori a 25 settimane.

Corioamnionite/funisite e outcome respiratorio

La sindrome da distress respiratorio (RDS) e la displasia broncopolmonare (BPD) sono le due patologie polmonari che interessano tipicamente i neonati pretermine. La RDS è caratterizzata da una inadeguata produzione di surfattante da parte di un polmone immaturo, con conseguente insufficienza respiratoria che rende necessari un supporto ventilatorio e/o un aumentato apporto di ossigeno;¹⁵ la BPD è definita in base alla necessità di ventilazione o di ossigenoterapia dopo la 36^a settimana di età postconcezionale.¹⁶ L'incidenza di BPD aumenta con il diminuire dell'E.G. e nell'ultimo decennio è stata sempre più interpretata come la conseguenza di uno sviluppo polmonare anormale, derivante da diversi insulti che possono colpire il polmone prematuro sia durante la vita fetale sia durante l'immediato periodo postnatale.

Il ruolo di uno stimolo quale quello infettivo/infiammatorio nello sviluppo di patologia polmonare neonatale non è facile da comprendere. Se da un lato, infatti, il parto pretermine scatenato da una corioamnionite interrompe lo sviluppo fisiologico, dall'altro vi sono evidenze, fornite da studi su modello animale, che molti stimoli nocivi prenatali accelerino lo sviluppo "in previsione" di un parto prematuro. Nel 2009, Kramer e coll.,¹⁷ in uno studio su modello animale di pecora, dimostravano che l'iniezione intraamniotica di endotossina di *Escherichia coli* aumentava la sintesi delle proteine del surfattante (SP-A, SP-B, SP-C e SP-D), la sintesi della componente lipidica del surfattante (aumento della fosfatidilcolina satura) e la compliance polmonare rispetto ai controlli.

Contemporaneamente, gli Autori osservavano una riduzione del numero degli alveoli dopo 7 giorni dall'iniezione intraamniotica di endotossina, una riduzione dell'espressione di diversi fattori di crescita dell'endotelio vascolare dopo 2 giorni e un aumento dello spessore della muscolatura liscia delle arteriole distali dopo 7 giorni rispetto ai controlli. Questi risultati dimostrano che uno stato infettivo/infiammatorio in utero, pur accelerando la maturazione del polmone, determina alterazioni anatomiche caratterizzate da una semplificazione alveolare e microvascolare, alterazioni che sono tipiche della BPD.

Evidenze da questo, come da altri studi su modello animale,^{18,19} possono pertanto spiegare la diminuita incidenza di RDS e al contrario l'aumentata incidenza di BPD nei neonati esposti a corioamnionite riportate da diversi Autori. I risultati dei numerosi studi clinici sull'argomento sono però spesso discordanti. Una recente meta-analisi di Been e coll.²⁰ concludeva che, se la corioamnionite può avere un effetto protettivo sulla RDS, la sua associazione con la BPD non sembra essere così forte come ritenuto in passato, e comunque

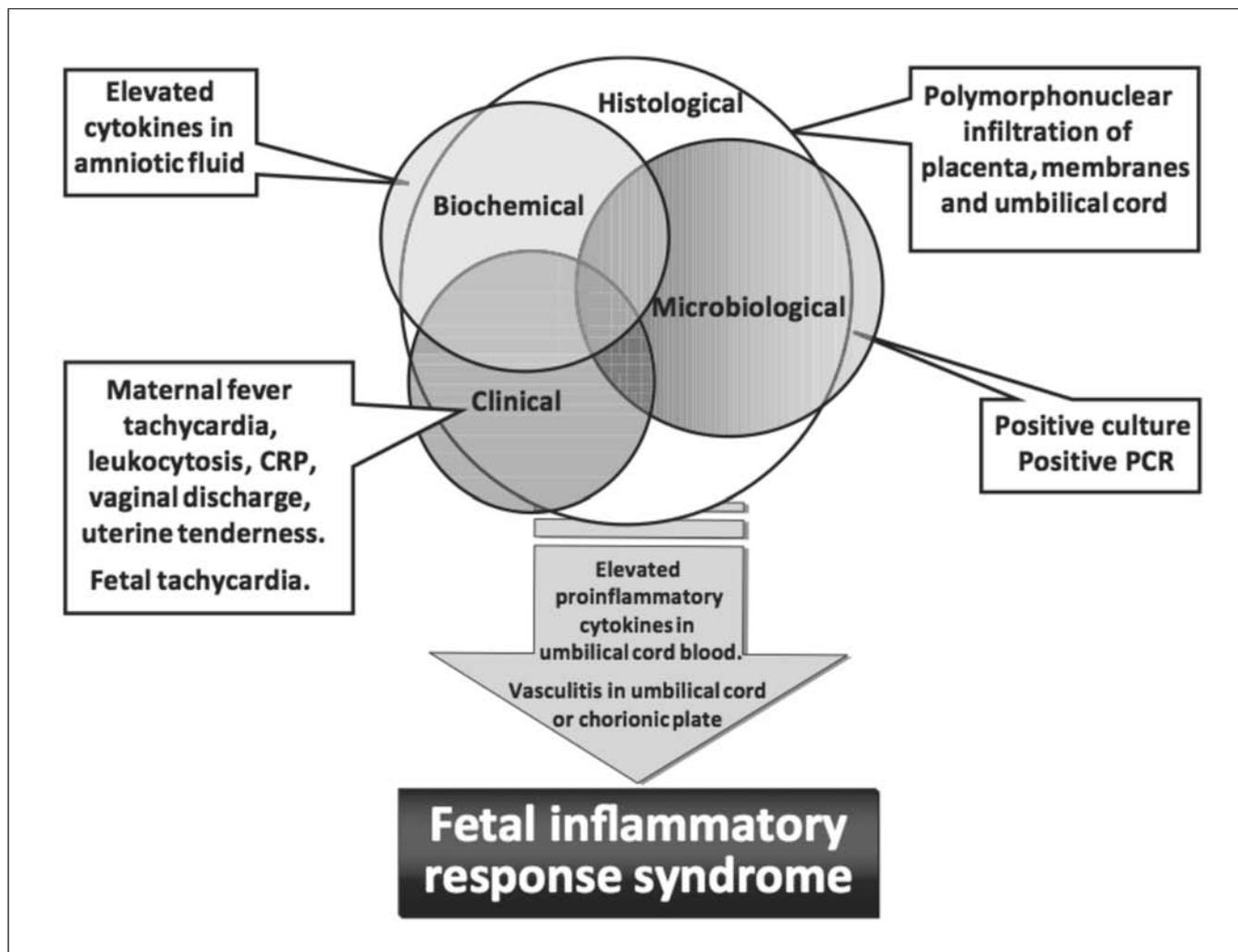


Figure 2.

Differenti approcci per definire la corioamnionite e loro interrelazioni. Riprodotto da Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? Neonatology 2011;99:177-87

l'associazione tra corioamnionite e patologia polmonare è difficile da dimostrare per la presenza di molti fattori confondenti, come l'E.G., le definizioni non univoche di RDS e BPD, i differenti criteri istopatologici di classificazione dell'infiammazione degli annessi fetali, la presenza o meno di funisite in associazione alla corioamnionite, l'utilizzo o meno di steroidi prenatali e tutti gli insulti che possono danneggiare il polmone dopo la nascita.

La presenza di funisite in associazione alla corioamnionite sembra avere un effetto protettivo sullo sviluppo di RDS,^{21,22} anche se questo dato non è confermato da tutti gli studi.¹⁴

Tra i fattori confondenti, sicuramente meritano attenta considerazione da un lato l'utilizzo di steroidi prenatali che esercitano un effetto protettivo²³ e dall'altro tutti quegli insulti che possono danneggiare il polmone dopo la nascita, favorendo lo sviluppo di BPD (ventilazione meccanica, ossigenoterapia, infezione postnatale, pervietà del dotto arterioso di Botallo, etc.).

Per quanto riguarda gli steroidi prenatali, va sottolineato che per molto tempo la corioamnionite è stata considerata una controindicazione al loro utilizzo per il timore di effetti avversi. Recenti evi-

denze hanno invece dimostrato che gli steroidi prenatali possono essere utilizzati con sicurezza in presenza di corioamnionite e che riducono l'incidenza di RDS e di BPD nei neonati nati da madre con corioamnionite istologica; il loro effetto protettivo sulla RDS e sulla BPD è meno evidente in presenza di corioamnionite clinica.²³ Per quanto riguarda tutti quegli insulti che possono danneggiare il polmone dopo la nascita, gli Autori concordano sempre di più nel ritenere che l'infiammazione intrauterina rende il polmone più suscettibile agli insulti postnatali,^{17,24} come se il polmone fetale, esposto in utero ad un prolungato stimolo proinfiammatorio, rispondesse a stimoli infiammatori postnatali in modo più patologico rispetto a un polmone naïve.²⁴ In uno studio pubblicato nel 2002, Van Marter e coll.²⁵ riportavano che la ventilazione meccanica per un periodo superiore a 7 giorni e la sepsi aumentavano in modo significativo il rischio di BPD in presenza di corioamnionite. Pertanto, sforzi devono essere compiuti per ridurre il più possibile gli insulti iatrogeni che possono danneggiare il polmone, e tali sforzi devono iniziare già al momento della nascita durante la rianimazione in sala parto.

Corioamnionite/funisite e outcome neurologico

Il sistema nervoso centrale del neonato pretermine è fortemente a rischio di sviluppare lesioni, rappresentate principalmente dall'emorragia intraventricolare (IVH) e dalle alterazioni della sostanza bianca. L'IVH si manifesta più frequentemente nei primi giorni di vita ed è classificata, in base all'estensione, in 4 gradi; al contrario delle emorragie di I e II grado, le emorragie di III e IV grado influenzano negativamente l'outcome sia in termini di mortalità che di sequele neurologiche a lungo termine. Le alterazioni della sostanza bianca possono evolvere in cavitazioni, causando il quadro della leucomalacia periventricolare cistica (PVL), o configurarsi come un quadro più diffuso da alterato sviluppo della mielinizzazione senza evoluzione in cavitazione. Le lesioni acute, se gravi, possono determinare un alterato sviluppo neurocomportamentale a lungo termine, con esiti maggiori, come la paralisi cerebrale infantile (PCI) e i deficit neurosensoriali, o minori come i disturbi minori del comportamento e del linguaggio.²⁶

Il principale meccanismo fisiopatologico ipotizzato dai diversi Autori per spiegare il possibile danno cerebrale indotto da uno stato infettivo/inflammatorio intrauterino è quello citochine-mediato. Il rilascio di mediatori infiammatori vasoattivi determina alterazione della permeabilità della barriera emato-encefalica, adesione cellulare intravasale, coagulazione e trombosi con conseguente danno endoteliale che favorisce il sanguinamento a livello della matrice germinativa e del sistema venoso subependimale. Le citochine proinfiammatorie, inoltre, possono avere un effetto citolitico diretto sulle cellule nervose e aumentare l'attività della caspasi con conseguente aumentata apoptosi. Al danno diretto causato da elevati livelli di citochine fetali, si aggiungerebbe, secondo alcuni Autori, una scarsa capacità, particolarmente evidente nei neonati con prematurità grave, di tamponare l'effetto delle citochine proinfiammatorie e di altri mediatori dell'infiammazione e di prevenire/ridurre lo stress ossidativo.^{13,27}

Tuttavia, come per l'outcome respiratorio, anche per l'outcome neurologico i risultati dei diversi studi sono discordanti. Una recente metanalisi,²⁸ pubblicata nel 2012 da Ylijoki e coll., restituisce una visione globale e chiara dei risultati dei numerosi studi condotti negli ultimi 20 anni sulla possibile associazione tra corioamnionite clinica/istologica e danno cerebrale.

La corioamnionite clinica risultava essere un fattore di rischio per lesioni cerebrali (IVH, PVL), diagnosticate con ecografia transfontanellare, in 15/23 (65%) pubblicazioni; dopo analisi multivariata con correzione almeno per l'E.G., eseguita in 11/15 studi, la corioamnionite clinica rimaneva un fattore di rischio indipendente per lesioni cerebrali in neonati prematuri in solo 5 studi.

La corioamnionite istologica si associava a lesioni cerebrali in 26/37 (70%) pubblicazioni; dopo correzione per l'E.G., eseguita in 21/26 studi, l'associazione rimaneva solo in 9 di essi. In presenza di corioamnionite istologica, la mancata somministrazione di un ciclo completo di steroidi prenatali aumentava il rischio di IVH in 2 studi e di lesioni cerebrali maggiori e morte in uno studio. In 9 studi condotti su popolazioni di neonati con peso molto basso alla nasci-

ta, inferiore a 1500 g, l'associazione tra corioamnionite istologica e lesioni cerebrali rimaneva significativa anche dopo correzione per variabili confondenti.

Il 54% (13/24) degli articoli analizzati che studiavano l'associazione tra corioamnionite clinica e alterato sviluppo neurologico dimostravano che la corioamnionite clinica era un fattore di rischio di alterato sviluppo neurologico (l'associazione era confermata dopo analisi multivariata in 8 studi), mentre l'associazione tra corioamnionite istologica e alterato sviluppo neurologico era dimostrata solo nel 37% (7/19) degli studi che prendevano in considerazione la corioamnionite istologica, e in 5 di questi l'associazione persisteva dopo analisi multivariata.

A conclusione della metanalisi, gli Autori consideravano che la maggior parte degli articoli valutati non supportava l'ipotesi che la corioamnionite fosse un fattore di rischio indipendente per un alterato sviluppo del sistema nervoso centrale, anche se le evidenze disponibili rimanevano contrastanti. Gli Autori, inoltre, sottolineavano che l'utilizzo sempre più diffuso dei corticosteroidi prenatali può aver contribuito a migliorare l'outcome e può pertanto in parte spiegare i differenti risultati tra i vari studi.

Un altro importante lavoro di metanalisi è stato pubblicato nel 2010 da Shatrov e coll.,²⁹ in cui gli Autori analizzavano 15 studi, scelti tra 308, per valutare l'associazione tra corioamnionite sia clinica sia istologica e PCI. I risultati dimostravano che sia la corioamnionite clinica sia la corioamnionite istologica erano fattori di rischio significativi per lo sviluppo di PCI.

Corioamnionite/funisite e sepsi

La relazione tra infezione intrauterina e sepsi neonatale ad esordio precoce (early-onset sepsis = EOS), che si manifesta entro le prime 72 ore di vita, è molto stretta. Da un punto di vista eziopatogenetico, la EOS può rappresentare l'ultimo stadio di una infezione intrauterina che si è estesa dalla madre al feto, ma può anche riconoscere un meccanismo eziopatogenetico diverso, legato alla rottura delle membrane e alla conseguente permanenza del feto in una cavità amniotica non più protetta. Se pensiamo che gli agenti eziologici che più frequentemente causano la EOS sono lo Streptococco β -emolitico di gruppo B e l'Escherichia coli, patogeni che colonizzano il tratto genitale inferiore ma che non sono usualmente coinvolti nell'infezione intrauterina, il secondo meccanismo eziopatogenetico appare più verosimile: in caso di PPROM, il feto può contrarre l'infezione durante il passaggio attraverso il canale del parto o per risalita nella cavità uterina dei batteri stessi, non più ostacolati dalla presenza delle membrane amniocoriali.¹⁴ Quanto più la rottura delle membrane si prolunga, tanto più aumenta il rischio di infezione per il feto. I patogeni che causano la EOS sono pertanto diversi da quelli che hanno causato la corioamnionite. Alcuni studi, tuttavia, hanno dimostrato che la EOS può essere causata dall'Ureaplasma urealyticum e dai micoplasmi genitali, che sono gli agenti eziologici più frequentemente causa di corioamnionite.^{30,31} Sulla base di questi risultati, alcuni Autori ritengono che l'inciden-

za di sepsi precoce possa essere sottostimata, non solo perché gli antibiotici somministrati alla madre in caso di corioamnionite clinica sospetta e/o di PPRM possono inficiare la risposta degli esami colturali eseguiti al neonato, ma anche perché, quando il patogeno responsabile è un micoplasma, la sua identificazione richiede terreni di coltura specifici che non vengono comunemente utilizzati o il ricorso a metodiche di biologia molecolare.

Molti studi correlano la corioamnionite clinica con l'insorgenza di EOS. Nel 2009 Soraisham e coll.,³² in uno studio condotto su una ampia popolazione di neonati prematuri (3094 neonati di E.G. inferiore a 33 settimane), dimostravano che la presenza di corioamnionite clinica aumentava in modo significativo l'incidenza di EOS (OR = 5.54; 95% CI 2.87-10.69, $P < .001$). Anche la corioamnionite istologica sembra essere un fattore di rischio di EOS, come riportato da diversi Autori;^{33,34} tuttavia, l'associazione tra corioamnionite istologica e EOS non è stata sempre dimostrata.³⁵

Alcuni Autori hanno dimostrato l'esistenza di una associazione tra EOS e FIRS/funisite, diagnosticata in alcuni studi con l'esame istologico¹⁴ e in altri con il dosaggio delle citochine (IL-6 in particolare) sul sangue del funicolo.³⁶

Contrariamente a quanto si verifica per la RDS e la IVH e, anche se in misura minore, per la BPD, la somministrazione di steroidi prenatali non sembra essere protettiva nei confronti della EOS, sia in presenza di corioamnionite clinica sia di corioamnionite istologica.²³ Recentemente, uno studio pubblicato da Strunk e coll.³⁷ riportava per la prima volta una diminuita incidenza di sepsi ad esordio tardivo (late-onset sepsis = LOS) in neonati esposti a corioamnionite istologica. Gli Autori studiavano retrospettivamente 838 neonati di E.G. inferiore a 30 settimane, nati da donne la cui placenta era stata sottoposta ad esame istologico. La presenza di corioamnionite istologica aumentava in modo significativo il rischio di EOS (OR = 2.31; 95% CI 1-5.1, $P = .036$), ma diminuiva il rischio di LOS anche dopo analisi multivariata (HR = 0.74; 95% CI 0.6-0.9, $P = .02$). Gli Autori ipotizzavano che la corioamnionite, essendo solitamente causata da patogeni poco aggressivi, quando si limita a scatenare uno stato infiammatorio senza portare ad una invasione batterica del feto e a una EOS, può favorire una maturazione del sistema immune fetale attraverso meccanismi non chiari, che possono coinvolgere il passaggio transplacentare di ligandi batterici e/o di mediatori dell'immunità materni. Questo dato necessita tuttavia di ulteriori conferme.

Corioamnionite/funisite e pervietà del dotto arterioso di Botallo

In assenza di patologie concomitanti di rilievo (RDS, ipertensione polmonare, infezione sistemica, etc.), il dotto arterioso di Botallo si chiude spontaneamente entro pochi giorni dalla nascita sia nei neonati a termine sia nei neonati pretermine.

Il ruolo farmacologico delle prostaglandine nel mantenere pervio il dotto di Botallo, noto da tempo, può aiutare a comprendere la relazione esistente tra corioamnionite e pervietà del dotto arterioso

(PDA), poiché mette in evidenza l'importanza di un equilibrio tra stato proinfiammatorio e antiinfiammatorio nel causare la chiusura del dotto. A conferma di ciò, i farmaci più spesso utilizzati per favorire la chiusura del dotto di Botallo, ibuprofene e indometacina, appartenenti alla categoria dei FANS (Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei), agiscono bloccando gli isoenzimi della cicloossigenasi (COX-1 e COX-2), impedendo la sintesi di prostaglandine, prostaciline e trombossani e inducendo di conseguenza un relativo stato antiinfiammatorio che favorisce la chiusura del dotto.

Il ruolo della corioamnionite nel favorire la mancata chiusura del dotto è stato valutato in alcuni lavori che studiavano l'associazione tra corioamnionite e morbilità neonatale.

Nel 2009, Soraisham e coll.,³² in uno studio condotto su una popolazione di 3094 neonati di E.G. inferiore a 33 settimane, dimostravano una incidenza più elevata di PDA che richiedeva un trattamento farmacologico/chirurgico nei nati da madre con corioamnionite clinica (30% vs. 21.7%, $P < .001$ con analisi univariata; OR = 0.75, CI 95% 0.56 – 1.00, $P = .053$ dopo analisi multivariata).

In uno studio pubblicato nel 2010, Kim e coll.³⁸ studiavano il ruolo dell'infiammazione prenatale nel determinare una mancata chiusura del dotto dopo terapia con indometacina; gli Autori riportavano che i nati da madre con corioamnionite istologica, funisite o alti livelli di metalloproteasi nel liquido amniotico più frequentemente non rispondevano al trattamento con indometacina (81% vs. 56%, $P = .018$; OR = 3.82, 95% CI 1.17-12.5), e che i "non-responders" presentavano livelli plasmatici significativamente più elevati di prostaglandine. Questi risultati confermarono l'ipotesi che uno stato infiammatorio prenatale può favorire una mancata chiusura del dotto attraverso l'aumento della sintesi di prostaglandine.

Più numerosi sono i lavori che hanno valutato l'associazione tra corioamnionite istologica, PDA e somministrazione di steroidi prenatali. Nella metanalisi pubblicata nel 2011 da Been e coll.,²³ la somministrazione di steroidi prenatali sembrava ridurre il rischio di PDA nei neonati esposti a corioamnionite sia istologica sia clinica. Dai risultati di questi studi si evince l'importanza del ruolo che possono giocare da un lato uno stato infiammatorio prenatale e dall'altro la somministrazione prenatale di steroidi.

Corioamnionite/funisite e mortalità perinatale/neonatale

Alcuni studi hanno dimostrato una associazione tra infiammazione placentare e mortalità perinatale o neonatale precoce.

Nel 1987, Quinn e coll.³⁹ riportavano che nei neonati esposti a corioamnionite il tasso di mortalità perinatale era significativamente più elevato rispetto ai neonati non esposti ed era significativamente più elevata anche l'incidenza di morte senza una causa definita. Nel 1996, Van Hoeven e coll.⁴⁰ evidenziavano una più alta incidenza di morte perinatale nei soggetti esposti a corioamnionite con associata funisite.

La maggior parte degli studi condotti in epoche successive non confermava questi dati,^{34,35} anche in presenza di corioamnionite associata a funisite^{4,34} o di corioamnionite clinica.³² Uno studio pubbli-

cato nel 2005 da Lau e coll.,¹⁴ tuttavia, riportava una incidenza di morte più elevata nei neonati esposti a corioamnionite con associata funisite.

L'utilizzo sempre più comune degli steroidi prenatali può verosimilmente spiegare il mancato riscontro negli studi più recenti di un'associazione tra corioamnionite e morte perinatale o neonatale precoce. Una recente metanalisi pubblicata nel 2011²³ evidenziava una riduzione della mortalità per effetto dei corticosteroidi nei neonati esposti a corioamnionite sia istologica sia clinica.

Considerazioni conclusive

Nonostante i risultati discordanti tra i vari studi, la possibilità di un aumentato rischio di outcomes avversi per il neonato pretermine, in conseguenza di una esposizione in utero ad uno stato infettivo/infiammatorio, non può essere esclusa. Tale possibilità merita una attenta valutazione e giustifica gli sforzi della ricerca rivolti alla comprensione dei meccanismi che legano l'infezione/infiammazione intrauterina al parto prematuro, nel tentativo di identificare strategie che possano orientare il clinico nelle scelte diagnostiche e terapeutiche, sia sul versante materno, ad esempio attraverso l'identificazione delle donne a rischio e la scelta del "timing" più appropriato per il parto, sia sul versante neonatale, per un approccio che tenga conto dell'aumentato rischio di outcomes avversi in questa popolazione di neonati.

Bibliografia

- 1 Ballantyne JW. The diseases and deformities of the foetus, vol. 1. Edinburgh: Oliver and Boyd; 1892
- 2 Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75-84
- 3 Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000;342:1500-7
- 4 Lahra MM, Jeffery HE. A fetal response to chorioamnionitis is associated with early survival after preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:147-51
- 5 Bobitt JR, Ledger WJ. Unrecognized amnionitis and prematurity: a preliminary report. *J Reprod Med* 1977;19:8-12
- 6 Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. *BJOG* 2006;113:17-42
- 7 Agrawal V, Hirsch E. Intrauterine infection and preterm labor. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:12-9
- 8 Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC, Cliver SP, Conner M, Goepfert AR. Endometrial microbial colonization and plasma cell endometritis after spontaneous or indicated preterm versus term delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:739-45
- 9 Menon R, Taylor RN, Fortunato SJ. Chorioamnionitis – A complex pathophysiologic syndrome. *Placenta* 2010;31:113-20
- 10 Edwards RK. Chorioamnionitis and labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:287-96

- 11 Thomas W, Speer CP. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology* 2011;99:177-87
- 12 Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:194-202
- 13 Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50:652-83
- 14 Lau J, Magee F, Qiu Z, Houbè J, Von Dadelszen P, Lee SK. Chorioamnionitis with a fetal inflammatory response is associated with higher neonatal mortality, morbidity, and resource use than chorioamnionitis displaying a maternal inflammatory response only. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:708-13
- 15 Horbar JD, Rogowski J, Plsek PE, Delmore P, Edwards WH, Hocker J, et al. Collaborative quality improvement for neonatal intensive care. NIC/Q Project Investigators of the Vermont Oxford Network. *Pediatrics* 2001;107:14-22
- 16 Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:1723-9
- 17 Kramer BW, Kallapur S, Newnham J, Jobe AH. Prenatal inflammation and lung development. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:2-7
- 18 Bry K, Lappalainen U, Hallman M. Intraamniotic interleukin-1 accelerates surfactant protein synthesis in fetal rabbits and improves lung stability after premature birth. *J Clin Invest* 1997;99:2992-9
- 19 Kunzmann S, Speer CP, Jobe AH, Kramer BW. Antenatal inflammation induced TGF-beta1 but suppressed CTGF in preterm lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;292:223-31
- 20 Been JV, Zimmermann LJ. Histological chorioamnionitis and respiratory outcome in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:18-25
- 21 Lahra MM, Beeby PJ, Jeffery HE. Maternal versus fetal inflammation and respiratory distress syndrome: a 10-year hospital cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:13-6
- 22 Lee J, Oh KJ, Park CW, Park JS, Jun JK, Yoon BH. The presence of funisitis is associated with a decreased risk for the development of neonatal respiratory distress syndrome. *Placenta* 2011;32:235-40
- 23 Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJ. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG* 2011;118:113-22
- 24 Jobe AH. Antenatal associations with lung maturation and infection. *J Perinatol* 2005;25:31-5
- 25 Van Marter LJ, Dammann O, Allred EN, Leviton A, Pagano M, Moore M, et al. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants. *J Pediatr* 2002;140:171-6
- 26 Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention. *Clin Perinatol* 1997;24:567-87
- 27 Dammann O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997;42:1-8
- 28 Ylijoki M, Ekholm E, Haataja L, Lehtonen L. Is chorioamnionitis harmful for the brain of preterm infants? A clinical overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:403-19
- 29 Shatrov JG, Birch SC, Lam LT, Quinlivan JA, McIntyre S, Mendz GL. Chorioamnionitis and cerebral palsy. *Obstet Gynecol* 2010;116:387-92
- 30 Cassell GH, Waites KB, Watson HL, Crouse DT, Harasawa R. Ureaplasma urealyticum intrauterine infection: role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:69-87

- ³¹ Goldenberg RL, Andrews WW, Goepfert AR, Faye-Petersen O, Cliver SP, Carlo WA, et al. The Alabama Preterm Birth Study: umbilical cord blood *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* cultures in very preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:43.e1-5
- ³² Soraisham AS, Singhal N, McMillan DD, Sauve RS, Lee SK. A multi-center study on the clinical outcome of chorioamnionitis in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:372.e1-6
- ³³ Lee SY, Leung CW. Histological chorioamnionitis - implication for bacterial colonization, laboratory markers of infection, and early onset sepsis in very-low-birth-weight neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:364-8
- ³⁴ Andrews WW, Goldenberg RL, Faye-Petersen O, Cliver S, Goepfert AR, Hauth JC. The Alabama Preterm Birth Study: polymorphonuclear and mononuclear cell placental infiltrations, other markers of inflammation, and outcomes in 23- to 32-week preterm newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:803-8
- ³⁵ Dexter SC, Pinar H, Malee MP, Hogan J, Carpenter MW, Vohr BR. Outcome of very low birth weight infants with histopathologic chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 2000;96:172-7
- ³⁶ Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1124-29
- ³⁷ Strunk T, Doherty D, Jacques A, Simmer K, Richmond P, Kohan R, et al. Histologic chorioamnionitis is associated with reduced risk of late-onset sepsis in preterm infants. *Pediatrics* 2012;129:134-41
- ³⁸ Kim ES, Kim EK, Choi CW, Kim HS, Kim BI, Choi JH, et al. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2010;157:745-50
- ³⁹ Quinn PA, Butany J, Taylor J, Hannah W. Chorioamnionitis: its association with pregnancy outcome and microbial infection. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:379-87
- ⁴⁰ van Hoesen KH, Anyaegbunam A, Hochster H, Whitty JE, Distant J, Crawford C, et al. Clinical significance of increasing histologic severity of acute inflammation in the fetal membranes and umbilical cord. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996;16:731-44