

Nașterea prematură și sindromul de răspuns inflamator fetal

Premature birth and systemic inflammatory response syndrome

Corina Grigoriu, Al. Florin Anca, Mirela Grigoraș, Cristina Cezar, Adina Lungu, V. Horhoianu

Spitalul Universitar de Urgență București, Clinica de Obstetrică-Ginecologie
Correspondence author: Dr. Corina Grigoriu, e-mail: corigri@gmail.com

Abstract

Because of the consequences of the premature labor it must be known his triggers (infections, uterine and placental ischemia, uterine supra- distension, cervix anomalies, immune aggressions) in order to prevent and stop the physiological chain of premature labor. There is assessed how the intrauterine infections influence the premature labor, the fetal outcome, there are pointed out the microorganisms involved, and the maternal, fetal and intrauterine pathophysiological mechanisms. There is

much evidence in the literature showing the implication of IL1 and TNF α in premature labor, revealing the hypothesis that inflammatory syndrome is a chronic process, and data about the precise laboratory diagnosis of this syndrome. In conclusion. Because of vital risks on mother and fetus, is important not only the early diagnosis and the adequate therapy, but far more important is the prophylactic attitude.

Keyword: inflammatory syndrome, premature delivery, IL1, TNF alfa

Rezumat

Din cauza consecințelor declanșării travaliului prematur, trebuie cunoscuți factorii declanșatori ai acestuia (infecția, ischemia uteroplacentară, supradistenția uterină, afecțiuni ale colului, agresiuni imune) pentru a putea preveni și sista lanțul fiziopatologic al nașterii premature. Lucrarea abordează influența infecției asupra nașterii premature, punând accentul pe căile de producere a infecției intrauterine și a modului în care acestea afectează fătul; pe microorganismele implicate, pe modificările fiziopatologice materne, de la nivelul cavității uterine și al fătului. Sunt expuse date din literatură ce dovedesc implicarea IL1 și TNF alfa în travaliul prematur, ceea ce duce la ipoteza că sindromul inflamator este de fapt un proces cronic, precum și date privind diagnosticul de laborator precoce al sindromului inflamator fetal. Concluzie. Datorită riscului vital mare atât matern, cât și fetal, este importantă nu doar depistarea precoce și tratamentul susținut, dar mai importantă este abordarea unei atitudini profilactice.

Cuvinte-cheie: sindrom inflamator, naștere prematură, IL1, TNF alfa

Introducere

În conduita obstetricală actuală se consideră că diferența dintre travaliul prematur și cel la termen este dată de momentul declanșării. În ambele cazuri,

„calea finală comună” este reprezentată de: activitatea contractilă miometrială, modificările cervicale (coacerea colului, ștergerea și dilatarea sa) și activarea mecanismelor de la nivel decidual-

membrantar. Modificările parametrilor menționați atrag atenția asupra riscului de declanșare prematură a nașterii. S-au încercat diferite conduite terapeutice care se adresau tratării acestor parametri, pentru a scădea incidența nașterii premature, fără a se reuși totuși modificarea incidenței acesteia în ultimele decade. În legătură cu momentul declanșator, se poate pune în discuție următoarea ipoteză: travaliul la termen este rezultatul activării fiziologice a căii finale comune a parturii, în timp ce travaliul prematur rezultă ca urmare a unei alte condiții patologice care activează una sau mai multe componente ale aceleiași căi comune finale. Travaliul prematur poate fi considerat un sindrom având drept manifestări clinice o activitate contractilă uterină susținută, dilatarea colului sau ruperea membranelor. Acest

Microbiologia infecției intraamniotice

Germeii izolați cel mai frecvent din cavitatea amniotică	Microorganisme mai rar izolate	Microorganisme rar identificate	Foarte rar s-au izolat
<ul style="list-style-type: none"> • Ureaplasma urealyticum, • Fusobacterium sp • Mycoplasma hominis 	<ul style="list-style-type: none"> • Streptococcus agalactiae • Peptostreptococcus sp • Staphylococcus aureus • Gardnerella vaginalis • Bacteroides sp 	<ul style="list-style-type: none"> • E. coli • Enterococcus faecalis • N. Gonorrhoeae • Peptostreptococcus 	<ul style="list-style-type: none"> • Haemophilus influenzae • Clostridium sp • Capnocytophaga sp • Stomatococcus sp

sindrom poate fi avea însă etiologii multiple. Printre factorii declanșatori ai travaliului prematur se numără: infecția, ischemia utero-placentară, supradistensia uterină, afecțiuni ale colului, agresiuni imune. Dacă aceste condiții, etiopatogenice pot fi „manipulate” de organismul matern în sensul continuării sarcinii, va apărea ca manifestare clinică un episod de „amenințare de naștere prematură”, care nu va avea ca rezultat terminarea sarcinii (contractiile diminuează, modificările cervicale se amendează, testul pozitiv al fibronectinei vaginale-cervicale se negativează). Rezultă deci că în mecanismul parturii ar putea exista o fază potențial reversibilă și alta ireversibilă, care duce la naștere.

Infecția și nașterea prematură

Singurul proces patologic demonstrat a fi corelat direct cu travaliul prematur este considerat a fi infecția. Pentru acest proces există de altfel și o descriere completă a mecanismului fiziopatologic molecular:

1. activarea de microorganisme a fosfolipazei A2, care clivează acidul arahidonic de la nivelul membranelor fetale, punând la dispoziție acid arahidonic liber pentru sinteza prostaglandinelor, ce stimulează contractilitatea uterină;

2. endotoxinele bacteriene stimulează direct producerea de citokine și prostaglandine de celulele deciduale;

3. fătul produce în ficat și rinichi ca urmare a activării monocitare factorul activator plachetar, care la rândul său stimulează cascada citokinelor).

Se consideră că 40% din totalul nașterilor premature se produc la gravide cu infecții intrauterine, care sunt de cele mai multe ori subclinice.

Căile de producere a infecției intrauterine

Sunt cunoscute mai multe căi prin care microorganismele pot ajunge la nivelul cavității uterine:

1. ascensionare din vagin și col;
2. diseminare hematogenă prin placentă (infecția transplacentară);
3. însămânțare retrogradă din cavitatea peritoneală prin trompe;
4. introducere accidentală în timpul procedurilor invazive (amniocenteză, biopsie vilozitară etc.).

Cea mai frecventă cale este cea **ascendentă**. Ea recunoaște patru stadii de contaminare și progresie:

1. primul stadiu este reprezentat de modificarea florei vaginale-cervicale sau de prezența unui organism patogen în col (de exemplu, gonococul). Se consideră că vagozoza bacteriană poate fi o manifestare inițială a acestei etape;

2. al doilea stadiu este reprezentat de penetrarea microorganismelor în cavitatea uterină, localizându-se la nivel decidual. Se produce o reacție inflamatorie locală: deciduită;

3. al treilea stadiu este reprezentat de infecția intraamniotică, consecință a invaziei vasculare (coriovasculită) sau a contaminării membranei amniotice (amniotită). Ruperea membranelor nu este obligatorie, știut fiind faptul că microorganismele pot penetra membranele intacte;

4. al patrulea stadiu este contaminarea fetală. Germeii, odată ajunși în cavitatea amniotică, pot folosi mai multe porți de intrare fetală, producându-se pneumonia congenitală, otită, conjunctivită, omfalită - prin contaminare directă.

În pasajul **transplacentar** sunt posibile două moduri de contaminare:

1. sunt invadate lacurile sangvine și peretele venulelor vilozitare este trecut

fără leziuni placentare localizate, caz în care contaminarea fetală se face pe cale sangvină ombilicală și leziunile afectează uniform diferitele viscere fetale;

2. Mai frecvent, se formează microabcese placentare localizate subcorial, care se deschid în cavitatea amniotică cu apariția corioamniotitei.

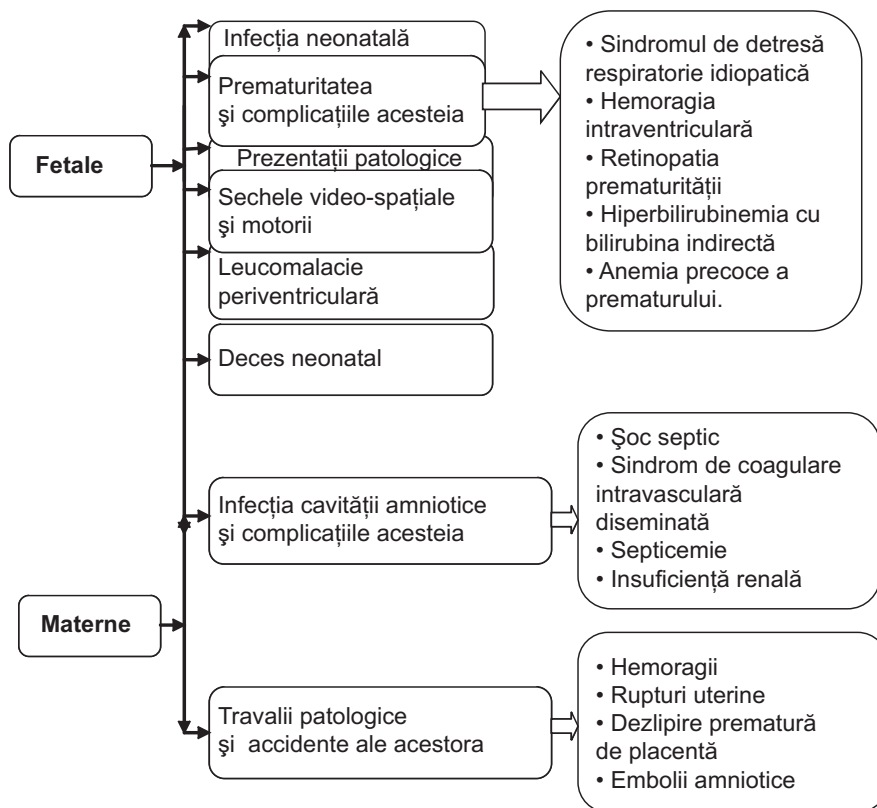
Prin diseminare circulatorie, se produce bacteriemie și septicemie fetală.

Mai mult de 50% dintre gravidele cu invazie microbiană aveau mai mult de un microorganism prezent în culturile din cavitate amniotică. Despe rolul Chlamydiei trachomatis în etiopatogenia nașterii premature informațiile sunt limitate (datorită dificultății izolării germeniului). Se crede că noile tehnici de detectare folosind tehnica PCR vor aduce precizări în acest sens. Sunt, de asemenea, informații limitate cu privire la implicarea virusurilor în travaliul prematur. Singurele date cunoscute sunt infecția acută cu CMV sau Herpes Virus, care se pot complica cu naștere prematură.

Poate fi considerată infecția intrauterină un proces cronic?

În mod clasic, se consideră că infecția intraamniotică este o întâmplare acută în sarcină. Totuși, datele microbiologice obținute cu ocazia amniocentezelor efectuate pentru studiul genetic arată că probabil infecția intrauterină este un proces cronic. Dintre germeii cultivați în lichidul amniotic cel mai frecvent s-au întâlnit Mycoplasma hominis și Ureaplasma urealyticum. Deși invazia microbiană este prezentă, ea poate fi mută clinic în momentul amniocentezei, dar poate duce la declanșarea travaliului prematur după câteva săptămâni.

Principalele consecințe clinice ale infecțiilor



Tot la momentul amniocentezei s-au descoperit la unele gravide valori crescute ale următorilor parametri din lichidul amniotic (ei fiind considerați markeri ai procesului inflamator): interleukina 6, metaloproteinaza matriceală 8, TNF alfa, angiogenina. Valorile au fost crescute la gravidele care ulterior au născut prematur.

Estedince în cemaievident faptul că un proces cronic inflamator intraamniotic se asociază cu risc de avort spontan sau naștere prematură. Va fi important de identificat un mod non-invaziv de diagnosticare a acestui proces. Studii recente sugerează că valorile crescute ale factorului de stimulare a coloniilor de granulocite (G-CSF) în serul matern la 24, respectiv 28 SA ar putea fi considerat un factor asociat nașterii premature.

Rolul mediatorilor inflamației în travaliul prematur

Unul din mecanismele prin care infecția poate induce travaliul este următorul: în urma unei infecții ascendente intrauterine,

microorganismele ajung la nivelul deciduei, unde determină o reacție inflamatorie locală. Se stimulează producerea citokinelor proinflamatorii și a altor mediatori ai inflamației (PAF, prostaglandine, leukotriene, radicali liberi de oxigen, oxid nitric). Dacă acest mecanism nu este suficient pentru a semnaliza începutul travaliului, microorganismele traversează mai departe membranele intacte, ajungând în cavitatea amniotică, unde determină în continuare producerea de mediatori ai inflamației de macrofage și alte celule ale gazdei. În final, microorganismele care ajung la făt determină un răspuns inflamator sistemic, manifestat prin activarea neutrofilelor și a monocitelor, cu creșteri ale concentrației IL6 și a altor citokine.

Până în prezent nu se cunoaște care dintre citokine este factorul declanșator - semnalul pentru inițierea travaliului prematur. Studiile publicate în literatura de specialitate au adus dovezi ale implicării IL1 și TNF alfa în travaliul prematur:

1. IL1 beta și TNF alfa stimulează producerea de prostaglandine de amnios, decidua și miometru;

2. Decidua umană poate produce IL1 beta și TNF alfa ca răspuns la diverși produși bacterieni;

3. Bioactivitatea și concentrațiile de IL1 beta și TNF alfa în lichidul amniotic sunt crescute la gravidele cu travaliu prematur și infecție intraamniotică;

4. IL1 beta și TNF alfa au concentrații mai mari în timpul travaliului la gravidele cu RPM și infecție intraamniotică;

5. IL1 beta și TNF alfa pot induce travaliul prematur dacă sunt administrate pe cale sistemică la animale gestante;

6. Nivelul plasmatic fetal al IL1 beta este crescut semnificativ în contextul unei nașteri premature cu infecție intrauterină;

7. În placenta gravidelor cu corioamniotită se produc cantități mari de IL1 beta.

Sindromul de răspuns inflamator fetal (SRIF)

SRIF este o stare subclinică descrisă pentru prima dată la feții provenind din travaliu prematur cu membrane intacte sau la cei cu membrane rupte prematur și este definit de o valoare de peste 11 pg-ml a concentrației interleukinei 6 (IL 6) din plasma fetală. IL 6 este un modulator major al răspunsului gazdei față de infecție și/sau agresiune tisulară. Interleukina 6 declanșează modificări biochimice, fiziologice și imunologice la nivelul gazdei, inclusiv producerea de proteină C reactivă de celulele hepatice, răspunsul de fază acută al proteinelor plasmatiche, activarea celulelor T și a celulelor natural killer. Feții afectați au o rată mai mare de complicații neonatale și de cele mai multe ori provin din mame cu invazie microbială subclinică a cavității amniotice.

Se consideră că invazia microbială a fătului are drept rezultat un răspuns inflamator sistemic care poate progresa spre disfuncții organice sistemice, șoc septic și moarte, dacă nu se produce nașterea (scoaterea din mediul nefavorabil). Afectarea multisistemică poate fi demonstrată prin concentrațiile crescute ale metaloproteinazei 9 matriceale în

plasma fetală (enzimă implicată în digerarea colagenului tip IV). Complementar, acești feți au neutrofilie, un număr mai mare de hematii nucleate în circulație și concentrații plasmatiche mai crescute de G-CSF.

Markerul histologic al SRIF este inflamația prezentă la nivelul cordonului ombilical (funisită). Nou-născuții cu funisită au un risc mai mare de sepsis neonatal, ca și de handicapuri pe termen lung (displazie bronhopulmonară și disfuncții cerebrale). La pacientele cu rupere prematură de membrane, înainte de termen, cu niveluri crescute de IL6 plasmatic fetal se impune declanșarea travaliului, indiferent de statusul inflamator al lichidului amniotic. Aceste observații vin să sugereze rolul fătului în inițierea travaliului. În mod evident însă, există o conlucrare materno-fetală pentru terminarea sarcinii. Inflamația în teritoriul fetal se află în legătură cu debutul travaliului la pacientele cu infecție intrauterină ascendentă. Totuși, inflamația sistemică fetală se produce și în absența travaliului, dacă procesul inflamator nu afectează membranele corioamniotice și decidua (cum se întâmplă în infecțiile virale pe cale hematogenă sau în alte procese patologice).

Datorită riscului vital mare atât matern, cât și fetal, este importantă depistarea precoce, precum și abordarea terapeutică susținută, dar mai importantă este abordarea unei atitudini profilactice.

Bibliografie selectivă

1. Di Naro E., Cromi A., Ghezzi F. Fetal Thymic involution: a sonographic marker of the fetal inflammatory response, *Am J Obst Gynec*, 2006, Jan, 194(1):153-9.
2. Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. Intrauterine infection and preterm delivery, *NEJM* 2000; 342(20):1.500-1.507.
3. Gomez R.L., Ghezzi F., Romero R., Munoy H. Prematur e labor and intramniotic infection : clinical aspects and role of cytokines in diagnosis and pathophysiology, *Clin Perinatol* 1995; 22:281-342.
4. Gomez R.L., Romero R., Ghezzi F. The fetal inflammatory syndrome, *Am J Obst Gynec*, 1998, Jul, 179(1):194-202.
5. Romero R. Fetal inflammatory syndrome and its link to preterm delivery, 1.st International Symposium in hot topics and controversies in perinatal medicine, Rhodes Island, Greece, 2005.
6. Stănculescu R. Inflamația și infecția sistemului paracrin la nivel de amnios, chorion și deciduă. Edit. Univ. Carol Davila București, 2000.
7. Yoon B.H., Zoung O.H., Romero R. An elevated amniotic fluid MMP-8 at the time of mid trimester genetic amniocentesis identifies patients at risk for spontaneous preterm delivery, *Am J Obst Gynec*, 182:525-528.



Acest produs este un supliment alimentar. Se recomandă citirea cu atenție a prospectului.

**Aport complet de
vitamine, minerale și
oligoelemente pentru
femeile însărcinate, mame
care alăptează și femei
care intenționează să
rămână însărcinate.**

Centrum® Materna
Formulă completă de la A la Z.

Wyeth®
Consumer Healthcare