

Corionamniosite infezione infiammazione fetale (Triple I) in travaglio di parto, diagnosi clinica, terapia, quadri anatomopatologici



MAURIZIO SILVESTRI
Segretario Aogoi
Responsabile Ssd
Consultorio Spoleto
Valnerina Asl Umbria 2



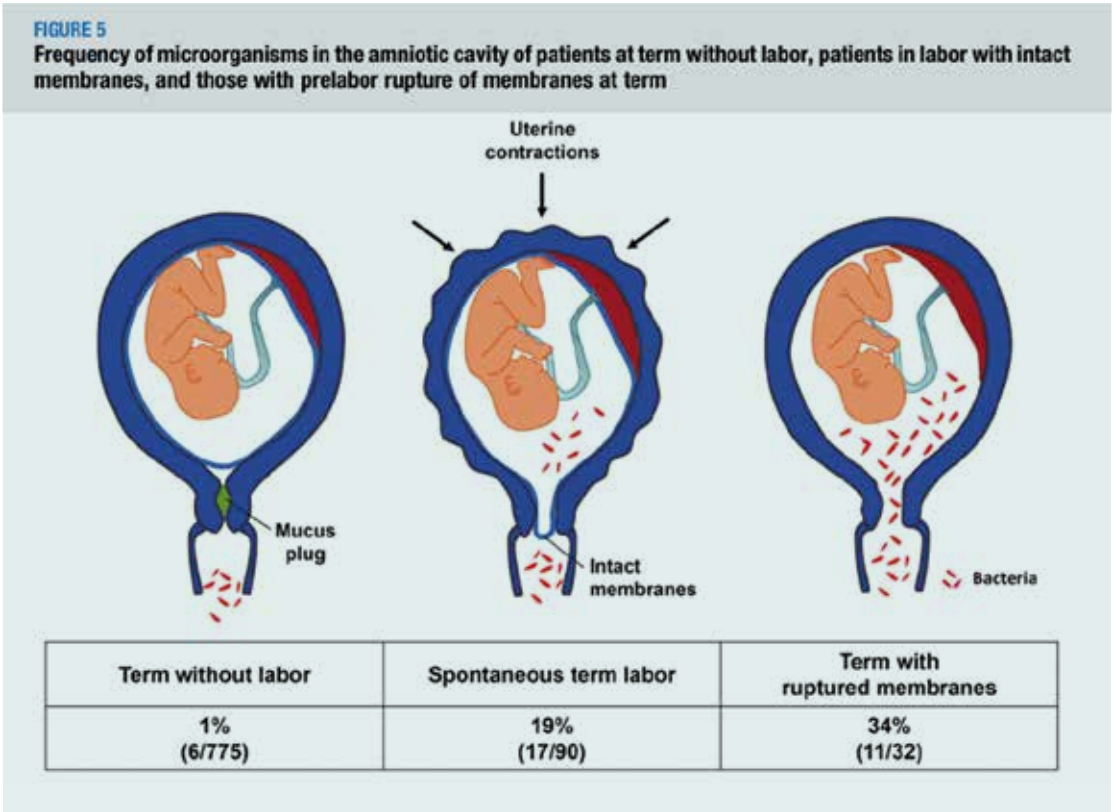
CATERINA TRONCI
Vice segretario Aogoi
Dirigente medico Ostetricia
e Ginecologia Ss Trinita Asl
n 8 Cagliari



SEGUENDO I LAVORI DI ROMERO^{1,2} e di Jung⁴ si è potuto osservare come nonostante l'esistenza di una barriera meccanica, che include il tappo mucoso, le membrane amniotiche, la cervice uterina e la barriera immunologica caratterizzata da anticorpi materni e neutrofili, nella cavità amniotica può essere rilevata la presenza di batteri sia aerobi che anaerobi (invasione microbica) a termine di gravidanza.

Quando invece la presenza dei batteri attiva la risposta infiammatoria, a livello delle membrane amniocoriali si genera l'infiammazione intramniotica mediata da neutrofili, monociti e macrofagi con iperproduzione di citochine e fattori di necrosi tissutale, scatenando il quadro dell'infezione intramniotica. Anche in assenza di microorganismi, per motivi ancora non ben chiari, può insorgere uno stato di

infiammazione sterile della cavità amniotica (si parla di danno tissutale che attiverebbe la cascata infiammatoria fetale). Recentemente un gruppo di esperti ha proposto di sostituire il termine corionamniosite con la diagnosi di Triple I (Intrauterine inflammation or infection or both)³ e per definirne i criteri ha utilizzato segni clinici e laboratoristici rilevabili in travaglio di parto (vedi tabella).



Non sempre la presenza di microorganismi nella cavità amniotica genera una risposta infiammatoria locale.

TRIPLE I	CRITERI CLINICI E DI LABORATORIO
Febbre Materna Isolata	T materna >= a 39° (unico rilievo orale) o temperatura materna >= 38 ° (due rilievi orali ogni 30')
Triple I Sospetta	febbre materna in assenza di altre cause evidenti associata ad almeno uno di questi criteri: • tachicardia fetale >160 bpm • leucociti materni >15.000 (non uso di corticosteroidi) • secrezioni purulente dalla cavità amniotica
Triple I Confermata	Tutti i criteri precedenti + • rilievo di colorazione gram + sul liquido amniotico (amniocentesi) • esame culturale positivo sul liquido amniotico o ridotti valori di glucosio • esame istologico sulla placenta con segni di infezione

Febbre materna isolata: singolo rilievo di temperatura materna > 39° C a livello orale oppure temperatura materna orale > a 38° C confermata in due misurazioni a distanza di 30 minuti.

Triple I sospetta: febbre materna in assenza di altre cause evidenti e associata ad almeno una tra questa: tachicardia fetale > 160 bpm per almeno 10 minuti, conta leucocitaria materna > 15.000 mm3 in assenza di utilizzo di corticosteroidi, secrezioni purulente provenienti dalla cavità amniotica.

Triple I confermata: tutti i precedenti criteri associati a: colorazione di Gram positiva sul liquido amniotico prelevato con amniocentesi, ridotti valori di glucosio o esame colturale positivo su liquido amniotico, esame istologico placentare con segni d’infezione (corionamniosite istologica).

QUADRI ANATOMO-PATOLOGICI

Il quadro di corionamniosite istologica si ritrova in circa il 20% delle placente sottoposte ad esame istologico senza che ci siano stati segni clinici di corionamniosite **rappresentando un dato tanto aspecifico quanto allarmante.**

Oltre al corretto campionamento istologico della placenta è importante definirne la severità è la stadiazione, basata sullo stadio d’infiltrazione di neutrofili e batteri del disco coriale, che correla con la risposta infiammatoria materna. La risposta infiammatoria fetale è invece correlata allo stadio d’infiltrazione dei medesimi elementi nel cordone ombelicale.

Nella progressione dell’infiltrato placentare dalla decidua verso l’amnios distinguiamo 3 stadi:

Stadio 1 o iniziale corionite acuta: infiltrato nel piatto coriale extra membranoso;

Stadio 2 intermedio o corionamniosite acuta: infiltrato nel piatto coriale, nel connettivo delle membrane e/o nell’amnios;

Stadio 3 o avanzato corionamniosite necrotizzante: abbondanti neutrofili anche degenerati nel sacco amniotico e necrosi delle cellule epiteliali. Anche la risposta infiammatoria fetale o funisite, viene distinta in 3 stadi progressivamente ingra- vescenti:

Stadio 1 (vasculite acuta coriale o flebite ombeli- cale): infiltrato di neutrofili nella parete dei vasi del piatto coriale o nella parete della vena ombe- lica;

Stadio 2 (arterite ombelicale): infiltrato di neu- trofili in una o entrambe le arterie ombelicali e/o nella vena ombelicale;

Stadio 3 (funisite necrotizzante): con aree d’infil- trato (neutrofili) infiammatorio dapprima multi- focale, cellule apoptoiche, depositi calcifici che poi si uniscono a coinvolgere tutto il funicolo La complicità della sindrome da aspirazione meconiale è più frequente in caso di corionam- niosite o, ancora di più, nella funisite.

TERAPIA

La presenza di iperpiressia materna aumenta il rischio di esito neurologico avverso fetale (en- cefalopatia neonatale, convulsioni neonatali) ⁽⁵⁾ (il feto ha in situazioni di fisiologia 0,5° in più ri- spetto alla madre).

L’uso del paracetamolo favorisce l’abbassamento della temperatura materna, di quella fetale e in quest’ultimo riduce l’aumentata richiesta di ossi- geno, presente in caso di ipertermia, che lo espo- ne a maggior rischio di danno ipossico (attività contrattile in travaglio).

TABLE 2 Microorganisms identified in the amniotic fluid of patients with clinical chorioamnionitis at term
Ureaplasma species (Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum)
Gardnerella vaginalis
Mycoplasma hominis
Streptococcus agalactiae
Lactobacillus species
Bacteroides species
Fusobacterium species (Fusobacterium nucleatum, Fusobacterium varium)
Sneathia species
Streptococcus viridans
Porphyromonas species
Veillonella species
Peptostreptococcus
Escherichia coli
Pseudomonas aeruginosa
Staphylococcus aureus
Candida species
Enterococcus faecalis
Acinetobacter species
Others: Candida albicans, Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes
Detected with the use of cultivation and molecular microbiologic techniques in the amniotic fluid of patients with clinical chorioamnionitis at term.
Jung. Clinical chorioamnionitis at term: definition, pathogenesis, microbiology, diagnosis, and treatment. Am J Obstet Gynecol 2024.

Antibiotico terapia: considerando i ceppi batteri- ci coinvolti (vedi tabella)⁴ seguendo le linee guida internazionali in caso di diagnosi di infezione/in- fiammazione intramniotica confermata (TRIPLE I) in travaglio, sarebbe utile una terapia antibioti- ca ad ampio spettro.

TERAPIA IN CASO DI SEGNI CLINICI DI INFEZIONE	TRIPLE I
Ampicillina 2 g ev ogni 6 ore associata a Gentamicina 5mg /kg in un'unica somministrazione, in caso di allergia sostituire la penicillina con la clindamicina 900mg ogni 8 ore	

Se il travaglio è condotto correttamente, inizia- do quanto prima la terapia antibiotica (8) e anti- piretica, considerandone la durata, non aumenta l’incidenza di esiti avversi neonatali. In assenza di segni clinici o cardiotocografici di compromis- sione fetale il taglio cesareo non è indicato, si associa infatti ad aumentato rischio di trombosi venosa, infezioni del sito chirurgico, endometriti.

Bibliografia:

1) Romero R. Et altri: Clinical Chorionamnio- sitis at term:microbiology of the amniotic cavity using cultivation and molecholar tech- niques. J Perinat Med 2015-
2) Romero et altri: Clinical Chorionamniotitis at term: microbiology, clinical sign, placental pathology and neonatal batteriemia. J Peri- nat Med 2021
3) Peng CC et altri Intrauterine inflammation, infection, or both (Triple I): A new concept for chorionamniosis
4) Jung et altri: Clinical chorionamniosis at term: definition, pathogenesis,microbiology diagnosis and treatment American Journal of Obstetrics & Gynecology 2024
5) Goetzl h Maternal fever in labor: etiologies, consequences, and clinical management American Journal of Obstetrics & Gynecology 2023
6) RedlineRW Classification of placental le- sions American Journal of Obstetrics & Gy- necology 2015
7) Impery LW The relationship between intra- partum maternal fever and neonatal acidosi sas risk factor for neonatal encephalopathy American Journal of Obstetrics & Gynecology 2000
8) Committee Opinion n 712 :Intrapartum ma- nagment of intramniotic infection Pediat Ne- onatology 2018

INTERPRETAZIONE FISIOPATOLOGICA DELLA CTG NELLA CORIONAMNIOSITE/INFIAMMAZIONE INFEZIONE FETALE INTRAPARTO

La corionamniosite intraparto è la maggiore causa di danno fetale non ipossico e di outco- mes avversi neonatali, si associa a un rischio 5 volte superiore di encefalopatia ipossico ische- mica.

Si è passati di recente a considerare la corio- namniosite una sindrome che può coinvolge- re madre e feto o essere in primis una malattia fetale e non sempre necessariamente diventare una malattia materna. In quest’ultimo caso non avendo segni clinici della malattia l’evoluzione può essere subdola e il suo riscontro difficile da interpretare.

Le principali linee guida sull’interpretazione della CTG esprimono un limite nella capacità di interpretare l’infiammazione e l’infezione fetale La lettura fisiopatologica della cardiotocografia, nel recente International Expert Consensus Sta- tement del 2024² ci dà gli strumenti per cogliere l’evoluzione del quadro infiammatorio/Infettivo fetale della corionamniosite.

I batteri possono venire a contatto col compar-

timento fetale attraverso il distretto vascolare materno, seguendo la placenta, raggiungere il feto attraverso la vena ombelicale (trasmissione verticale dell’infezione), oppure dalle vie genitali materne attraverso la cervice e le membrane am- niotiche (la via più comune di infezione), si parla in questo caso di infezione ascendente¹

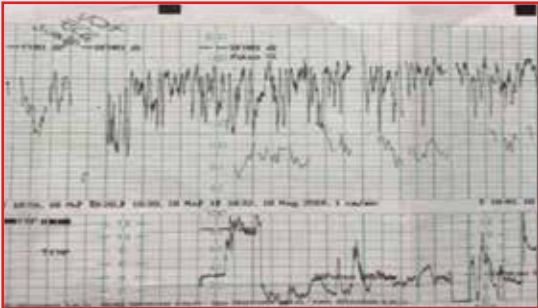
Nel caso della infezione ascendente i batteri e le loro tossine colonizzano la cavità amniotica e causano l’infiammazione dell’amnios e del corion, in questo caso essendo l’infiammazione confinata al compartimento fetale si ha una to- tale assenza di sintomi materni quali febbre o tachicardia.

Dalla cavità amniotica, attraverso le vie respira- torie, i batteri arrivano ai polmoni (causando una polmonite congenita) e attraverso la deglutizione giungono all’intestino causando gastroenterite e presenza di meconio nel liquido amniotico.

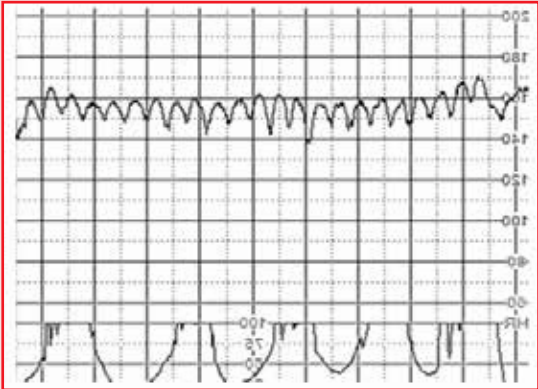
A questo punto si scatena la risposta infiamma- toria fetale, febbre e l’aumento del metabolismo necessario a sostenerla provoca un aumento

della frequenza cardiaca e della linea di base > del 10% rispetto a quella valutata in precedenza oppure a quella congrua per l'età gestazionale, non preceduta da decelerazioni come accade dopo un'ipossia.

L'effetto proinfiammatorio (IL-6) agisce sul recettore all'ossitocina determinando all'inizio una tendenza alla tachisistolia e all'ipertono e poi per down regulation può portare ipocinesia (l'uso di ossitocina in questo caso aumenta il consumo di ossigeno già presente per la flogosi). L'intensa risposta infiammatoria fetale (FIRS) mediata da monociti e macrofagi e da citochine (spt IL6) e fattori di necrosi tissutale può superare la barriera ematoencefalica, ancora immatura, creando un danno sulla sostanza bianca e sulla sostanza grigia del feto, aumentando il rischio di paralisi cerebrali e disordini neurocomportamentali e manifestando i segni della **neuroinfiammazione sulla cardiotocografia con perdita del cycling, zig zag pattern, pattern sinusoidale tipico/ atipico**.



Zig Zag pattern



Pattern sinusoidale atipico

Le citochine infiammatorie sono le responsabili anche della possibile diffusione del quadro infiammatorio/infettivo fino alla disfunzione multiorgano (MODS), che si rifletterà inizialmente sul cardiotocogramma con la perdita delle accelerazioni.

Col procedere dello stato infiammatorio si può avere una vasodilatazione periferica dovuta alla vasoparalisi indotta dalle tossine batteriche, con progressiva riduzione della pressione sistemica fetale e della perfusione tissutale. Se la condizione persiste, può verificarsi il coinvolgimento degli organi centrali con comparsa di acidosi metabolica. Alla cardiotocografia si osserva una ridotta variabilità per un tempo superiore a 50 minuti.

L'ingresso delle tossine batteriche e delle citochine infiammatorie dall'arteria ombelicale verso la placenta coinvolge i villi, che andranno incontro a edema, e le pareti dei vasi ombelicali che vanno incontro a vasocostrizione: nella CTG potremmo avere la comparsa di decelerazioni.

Se l'infezione arriva al cuore fetale causando una miocardite avremo sulla CTG una progressiva riduzione della linea di base fino alla bradicardia terminale.

Nella fase finale della sepsi fetale, l'infezione raggiunge la madre avremo così tardivamente febbre e tachicardia materna.

È utile in questi casi per prendere la giusta decisione far riferimento al Corio Duck score proposto da Chandraharan.

Se lo score è > di 5 fare subito una revisione urgente del caso clinico, se il parto vaginale non è imminente espletarlo velocemente senza potenziare l'attività contrattile (meglio non usare l'ossitocina): la sindrome da risposta infiammatoria (sfirs fetale) + lo stress ipossico (le contrazioni indotte) aumentano il rischio di lesioni neurologiche fetali del 78%.

Segni CTG	Corionamniosite intraparto	Causata da
Linea di base	Aumento >del 10%rispetto alla linea di base precedentemente osservata o compatibile con l'età gestazionale	Stato infiammatorio /infettivo Aumento del metabolismo fetale
Accelerazioni	Perdita delle accelerazioni	Neuroinfiammazione
Cycling	Perdita del cycling per un periodo > di 50 minuti	Neuroinfiammazione (FIRS)
Variabilità	Aumento della variabilità Pattern zig zag Pattern sinusoidale Sinusoidale atipico Riduzione variabilità>50 ‘	Neuroinfiammazione (FIRS) Miocardite (FIRS) Sepsi fetale
Decelerazioni	Presenza di decelerazioni	Edema dei villi coriali Infiammazione vasi cordone ombelicale (vasocostrizione)(FIRS)
Contrazioni uterine	Iper tono tachisistolia (fase iniziale) Ridotta attività contrattile (per down regulation)	Mediato da IL6

RECOGNITION OF CHORIONAMNIOTITIS ON THE CARDIOTOCOGRAPH (CTG): THE ROLE OF THE CHORIO DUCK SCORE” E CHANDRAHARAN AND M. BOLTEN (2024)

Parametri	0	1	2
FHR basale	Appropriata per epoca gestazionale	Incremento <10% rispetto alla linea di base	Incremento > 10% rispetto alla linea di base con assenza di ciclicità e/o Zig Zag Pattern o CTG sinusoidale
Segni di neuroinfiammazione	Ciclicità della linea basale (5-25bpm)	Zig-Zag pattern < a 2minuti Ciclicità assente Pattern sinusoidale per <20 minuti	Zig-Zag pattern > 20 minuti o con ricorrenza Ciclicità assente con FHR tachicardica >20 minti Pattern sinusoidale >20 minuti
Meconio	assente	Presente con CTG tipo 1	Presente con incremento della FHR basale al CTG
Irritabilità miometriale Parametri materni	assente	Presente con CTG tipo 1	Presente con incremento della FHR basale al CTG o meconio
	Assenza di tachicardia o iperpiressia	Tachicardia materna senza piressia	Tachicardia materna con iperpiressia

Bibliografia:

1. Recognition of Chorioamnionitis on the Cardiotocograph (CTG): The role of the “Chorio Duck Score”. Chandraharan and Bolten, 2024.
2. International expert consensus statement on physiological interpretation of cardiotocograph. First revision (2024).
3. Clinical chorioamnionitis at term: definition, pathogenesis, microbiology, diagnosis and treatment. Jun.