

Χοριοαμνιονίτιδα και νεογνική νοσηρότητα

Τάνια Σιαχανίδου

Μονάδα Νεογνών, Α' Παιδιατρική Κλινική Παν/μίου Αθηνών

Αλληλογραφία: Τάνια Σιαχανίδου, Λέκτορας Παιδιατρικής-Νεογνολογίας Μονάδα Νεογνών
Α' Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Παίδων «η Αγία Σοφία»
Θηβών & Λεβαδείας Γουδί, 11527
Τηλ: 210 7467889, 210 7467517, Fax: 210 7759167, E-mail: neonat5@paidon-agiasofia.gr

Περίληψη

Η χοριοαμνιονίτιδα είναι η φλεγμονή του πλακούντα και των μεμβρανών. Αποτελεί αίτιο πρόωρου τοκετού και είναι δυνατόν να έχει, επί πλέον της προωρότητας και των επιπλοκών της, ανεπιθύμητες συνέπειες για το έμβρυο και το νεογνό. Στη νεογνική νοσηρότητα που σχετίζεται με τη χοριοαμνιονίτιδα περιλαμβάνονται η ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης, η σηψαιμία, η πνευμονοπάθεια, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, η υποθυροξιναιμία, η υπόταση κατά τις πρώτες ημέρες ζωής και, κυρίως, η εγκεφαλική βλάβη. Η έκθεση του εμβρύου ή του νεογνού στη φλεγμονή είναι πιθανόν να έχει απώτερες συνέπειες, ακόμη και κατά την ενήλικη ζωή. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η τροποποίηση της μετέπειτα ανοσολογικής απάντησης σε λοιμογόνα αίτια και η αυξημένη ευαισθησία του εγκεφάλου σε φλεγμονώδη ή υποξικά/ισχαιμικά συμβάματα.

Λέξεις κλειδιά: χοριοαμνιονίτιδα, επιπλοκές, νεογνική νοσηρότητα, εγκεφαλική βλάβη

Εισαγωγή

Η χοριοαμνιονίτιδα είναι η φλεγμονή του πλακούντα και των μεμβρανών. Αποτελεί αίτιο πρόωρου τοκετού και είναι δυνατόν να έχει βλαπτικές συνέπειες στο έμβρυο και το νεογνό. Όσο μικρότερη είναι η ηλικία κύησης κατά τον τοκετό, και επομένως όσο σημαντικότερη είναι η προωρότητα, τόσο υψηλότερη είναι η συχνότητα της χοριοαμνιονίτιδας (ιστολογικής ή κλινικής) (πίνακας 1).¹ Ο πρόωρος τοκετός είναι το αποτέλεσμα της φλεγμονώδους αντίδρασης που συνοδεύει τη χοριοαμνιονίτιδα και η οποία οδηγεί α) σε διέγερση της παραγωγής προσταγλανδινών, με αποτέλεσμα πρόωρη

έναρξη συσπάσεων, και β) σε έκκριση μεταλλοπρωτεϊνών (ενζύμων με δραστηριότητα κολλαγενάσης), που οδηγούν σε πρόωρη ρήξη των μεμβρανών, σε αναδιαμόρφωση του τραχηλικού κολλαγόνου και σε πρόωρη εξάλειψη του τραχήλου (σχήμα 1).¹

Η προωρότητα είναι αναμφισβήτητος παράγοντας αυξημένης νοσηρότητας του νεογνού. Όμως, η χοριοαμνιονίτιδα είναι δυνατόν να επηρεάσει τη νεογνική νοσηρότητα ανεξάρτητα από τον παράγοντα της προωρότητας μέσω α) φλεγμονής του πλακούντα με συνοδό οίδημα των λαχνών και αποκόλληση, που οδηγούν σε δυσλειτουργία του πλακούντα και

ελαττωμένη παροχή θρεπτικών συστατικών και οξυγόνου στο έμβρυο, και β) επίδρασης στο έμβρυο ή το νεογνό διαφόρων παραγόντων και μεσολαβητών φλεγμονής (π.χ. προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ελευθέρων ριζών οξυγόνου, μεταλλοπρωτεΐναιών, κ.α.), ως αποτέλεσμα της προσβολής του εμβρύου από το λοιμογόνο παράγοντα ή έκθεσης του εμβρύου στη φλεγμονώδη αντίδραση της μητέρας του.^{1,2} Η διαπίστωση φλεγμονής της ομφαλίδας ή/και των αγγείων της εμβρυϊκής πλευράς του πλακούντα³, ή η ανίχνευση κυτταροκινών στο αίμα του ομφαλίου λώρου⁴ υποδηλώνουν συμμετοχή του εμβρύου στη φλεγμονή και τούτο χαρακτηρίζεται ως εμβρυϊκό φλεγμονώδες σύνδρομο (fetal inflammatory response syndrome, SIRS). Είναι εύλογο ότι η συμμετοχή του εμβρύου στη φλεγμονή που συνοδεύει τη χοριοαμνιονίτιδα της εγκύου επιβαρύνει τη νεογνική νοσηρότητα και την έκβαση.³ Μεταξύ των παθολογικών καταστάσεων του νεογνού που συσχετίζονται με τη χοριοαμνιονίτιδα περιλαμβάνονται:

Ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης

Επί συνολικού αριθμού 10.311 νεογνών, παρατηρήθηκε βάρος ή μήκος γέννησης <5η εκατοστιαία θέση (ΕΘ) σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό (4,1% και 6,7% αντίστοιχα) σε νεογνά μητέρων με χοριοαμνιονίτιδα συγκριτικά με νεογνά μητέρων χωρίς χοριοαμνιονίτιδα (2,5% και 4,5% αντίστοιχα).⁵

Ο σχετικός κίνδυνος ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης σε νεογνά κηρίσεων με χοριοαμνιονίτιδα διαπιστώθηκε ότι είναι μεγαλύτερος για τα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα νεογνά (πίνακας 2). Αυξημένο κίνδυνο για συμμετρική ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης εμφανίζουν πρόωρα και τελειόμηνα νεογνά μητέρων με χοριοαμνιονίτιδα, ενώ ο κίνδυνος ασύμμετρης ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης είναι σημαντικός κυρίως στα τελειόμηνα (πίνακας 2). Η συμμετρική ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης του εμβρύου αντανακλά τη χρονιότητα της ενδομήτριας λοίμωξης, ενώ στα

τελειόμηνα η λοίμωξη μπορεί να είναι μόνον περιγεννητική.

Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ)

Τα αποτελέσματα μελετών που αφορούν στην επίδραση της χοριοαμνιονίτιδας στη συχνότητα εμφάνισης ΣΑΔ σε πρόωρα νεογνά είναι αντιφατικά. Ορισμένοι υποστηρίζουν ότι η χοριοαμνιονίτιδα συνδέεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΣΑΔ^{3,6}, ενώ αντίθετα άλλοι ότι η χοριοαμνιονίτιδα και η συνοδος φλεγμονώδης αντίδραση ευοδώνουν την ωρίμανση των πνευμόνων του εμβρύου με αποτέλεσμα ελάττωση της συχνότητας ΣΑΔ.^{7,8}

Νεογνική σηψαιμία

Η σχέση χοριοαμνιονίτιδας της εγκύου και σηψαιμίας του νεογνού είναι καλά τεκμηριωμένη.¹ Ο κίνδυνος είναι μεγάλος για την εμφάνιση πρώιμης σηψαιμίας (κατά τις πρώτες 48 ώρες ζωής), είναι δε μεγαλύτερος για τα πρόωρα συγκριτικά με τα τελειόμηνα νεογνά (σχετικός κίνδυνος 5,5 και 2,9 αντίστοιχα).^{3,9} Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι πρόωρα νεογνά μητέρων με χοριοαμνιονίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο και για όψιμη σηψαιμία κατά τη νοσηλεία τους σε μονάδα νεογνών.³ Τούτο ενδεχομένως υποδηλώνει ότι η ενδομήτρια λοίμωξη είναι δυνατόν να επηρεάσει τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος του εμβρύου/νεογνού και να έχει βραχυπρόθεσμες συνέπειες, όπως η όψιμη σηψαιμία κατά τη νεογνική περίοδο. Οι συνέπειες μπορεί να είναι ακόμη και απώτερες, μέσω επίδρασης της ενδομήτριας λοίμωξης στον προγραμματισμό του ανοσοποιητικού συστήματος του εμβρύου ή του νεογνού. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η λοίμωξη κατά την εμβρυϊκή ή νεογνική περίοδο είναι δυνατόν να επηρεάσει την ανοσολογική απάντηση και την πυρετική αντίδραση σε μια καινούργια λοίμωξη κατά την ενήλικη ζωή με αποτέλεσμα βαρύτερη λοίμωξη και αδυναμία εμφάνισης πυρετού.^{10,11,12}

Πίνακας 1. Συχνότητα χοριοαμνιονίτιδας σε σχέση με το βαθμό της προωρότητας

Ηλικία κηρίσης (εβδ) κατά τον τοκετό	Συχνότητα ιστολογικής χοριοαμνιονίτιδας (%)	Συχνότητα κλινικής Χοριοαμνιονίτιδας (%)
>37	10	5
33-36	20	20
28-32	30	
24-28	50	40

Πίνακας 2: Σχετικός κίνδυνος ενδομήτριας καθυστέρησης της αύξησης σε νεογνά μητέρων με χοριοαμνιονίτιδα ανάλογα με την ηλικία κύησης

	Σχετικός κίνδυνος (95% διάστημα αξιοπιστίας)*		
	Συνολικός αριθμός νεογνών 10.311		
	28-32 εβδ.	33-36 εβδ.	37-44 εβδ.
ΒΓ<5η ΕΘ	5,3 (2,6-13)	2 (1,2-3,4)	1,4 (1,1-1,8)
ΜΓ<5η ΕΘ	7,5 (3,1-18)	2,2 (1,3-3,9)	1,2 (1,1-1,6)
Συμμετρικά SGA	11 (3,5-36)	2 (1,1-3,6)	1,3 (1,1-1,7)
Ασύμμετρα SGA	n.s.	n.s.	1,6 (1,1-2,4)

*μετά από εξομοίωση για διάφορους παράγοντες π.χ. ηλικία κύησης, φύλο, εθνικότητα, τόκο, κάπνισμα, ηλικία/BMI μητέρας, υπέρταση κατά την κύηση, κ.α
n.s., μη σημαντικό στατιστικά

Νεκρωτική εντεροκολίτιδα / Βρογχοπνευμονική δυσπλασία

Ορισμένες μελέτες έδειξαν ότι η χοριοαμνιονίτιδα είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση νεκρωτικής εντεροκολίτιδας σε πρόωρα νεογνά (σχετικός κίνδυνος 5,6).³ Υποστηρίζεται, επίσης, ότι ο κίνδυνος εμφάνισης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας είναι αυξημένος σε πρόωρα νεογνά μητέρων με χοριοαμνιονίτιδα^{3,13,14}, ως αποτέλεσμα της συνοδού φλεγμονώδους αντίδρασης των πνευμόνων του εμβρύου ή του νεογνού.² Είναι ενδιαφέρον ότι η χοριοαμνιονίτιδα συνδέεται με την εμφάνιση άτυπης βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας, δηλαδή βρογχοπνευμονικής δυσπλασίας σε βρέφη που γεννήθηκαν πρόωρα αλλά δεν εμφάνισαν προηγουμένως ΣΑΔ.¹⁵

Υποθυροξιναιμία / Υπόταση

Νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η χοριοαμνιονίτιδα είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου (σχετικός κίνδυνος 32) για την εμφάνιση υποθυροξιναιμίας της προωρότητας σε πρόωρα νεογνά πολύ χαμηλού βάρους γέννησης (<1500 γρ).¹⁶ Τούτο αντανάκλα την επίδραση της φλεγμονώδους αντίδρασης στη θυρεοειδική λειτουργία των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης προώρων νεογνών. Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι η χοριοαμνιονίτιδα είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου (σχετικός κίνδυνος 5,6) για την εμφάνιση υπότασης κατά την 1η ημέρα ζωής¹⁷ που, όπως είναι γνωστό, συχνά παρουσιάζουν τα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης πρόωρα νεογνά. Η υπόταση αποδίδεται σε αγγειοδιαστολή, ως αποτέλεσμα της δράσης των προφλεγμονωδών κυτταροκινών στον τόνο των αγγείων και διαρκεί έως 7 ημέρες.

Εγκεφαλική βλάβη

Α) Περικοιλιακή λευκομαλάκυνση

Η σχέση μεταξύ χοριοαμνιονίτιδας της εγκύου και εγκεφαλικής βλάβης στο έμβρυο και το νεογνό έχει μελετηθεί ιδιαίτερα. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι πρόωρα νεογνά μητέρων με χοριοαμνιονίτιδα εμφανίζουν περικοιλιακή λευκομαλάκυνση σε υψηλότερο ποσοστό (15-32%) συγκριτικά με νεογνά μητέρων χωρίς χοριοαμνιονίτιδα (5-9%).¹⁸⁻²⁰ Αν και τούτο δεν διαπιστώθηκε σε άλλες μελέτες²¹, μετανάλυση που ακολούθησε έδειξε ότι η χοριοαμνιονίτιδα (κλινική και ιστολογική) είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης σε πρόωρα νεογνά.²²

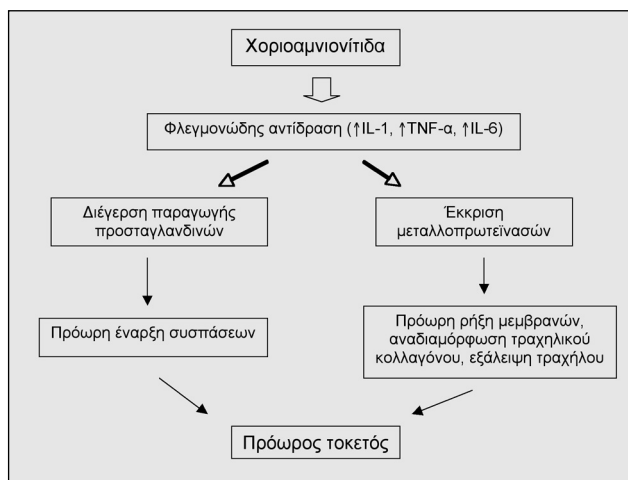
Ο κίνδυνος περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης διαπιστώθηκε ότι είναι μεγαλύτερος στην κλινική (σχετικός κίνδυνος 3) συγκριτικά με την ιστολογική χοριοαμνιονίτιδα (σχετικός κίνδυνος 2,1).²² Βλάβες περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης έχουν διαπιστωθεί ακόμη και κατά την 1η ημέρα ζωής σε πρόωρα νεογνά μητέρων με χοριοαμνιονίτιδα, γεγονός που υποδηλώνει ότι η εγκεφαλική βλάβη προκλήθηκε ενδομήτρια ως αποτέλεσμα της χοριοαμνιονίτιδας και δεν οφείλεται σε βλαπτικούς παράγοντες της νεογνικής περιόδου π.χ. σηψαιμία.

Σε μελέτη της Κλινικής μας σε 373 πρόωρα νεογνά αναζητήθηκε η σχέση της περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης του νεογνού με τη χοριοαμνιονίτιδα της μητέρας.²³ Όπως και στη διεθνή βιβλιογραφία, η κλινική χοριοαμνιονίτιδα αναγνωρίστηκε ως ένας από τους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη περικοιλιακής λευκομαλάκυνσης (σχετικός κίνδυνος 16,1).

Β) Εγκεφαλική αιμορραγία

Υποστηρίζεται ότι η χοριοαμνιονίτιδα είναι παρά-

Σχήμα 1: Μηχανισμός πρόκλησης πρόωρου τοκετού σε χοριοαμνιονίτιδα της εγκύου.



γοντας κινδύνου για την εμφάνιση εγκεφαλικής αιμορραγίας σε πρόωρα νεογνά. Έχει αναφερθεί 2-3 φορές υψηλότερη συχνότητα εγκεφαλικής αιμορραγίας σε πρόωρα νεογνά μητέρων με χοριοαμνιονίτιδα συγκριτικά με νεογνά μητέρων χωρίς χοριοαμνιονίτιδα.^{3,24} Αλλά και αντίστροφα, έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα χοριοαμνιονίτιδας σε μητέρες πρόωρων νεογνών με εγκεφαλική αιμορραγία συγκριτικά με τη συχνότητα χοριοαμνιονίτιδας σε μητέρες πρόωρων χωρίς εγκεφαλική αιμορραγία.²⁵ Εν τούτοις, σε άλλες μελέτες δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ χοριοαμνιονίτιδας και εγκεφαλικής αιμορραγίας σε πρόωρα νεογνά.^{7,26} Στη μελέτη της Κλινικής μας²³, η συχνότητα εγκεφαλικής αιμορραγίας ήταν μεγαλύτερη σε πρόωρα νεογνά μητέρων με κλινική χοριοαμνιονίτιδα (37%) συγκριτικά με πρόωρα νεογνά μητέρων χωρίς χοριοαμνιονίτιδα (14%), όμως μετά από εξομείωση των δύο ομάδων πρόωρων ως προς την ηλικία κύησης και διάφορους μαιευτικούς και νεογνικούς παράγοντες δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση μεταξύ της χοριοαμνιονίτιδας της εγκύου και της εγκεφαλικής αιμορραγίας του πρόωρου νεογνού.

Γ) Εγκεφαλική παράλυση

Η χοριοαμνιονίτιδα έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση μόνιμων εγκεφαλικών βλαβών και εγκεφαλικής παράλυσης όχι μόνο σε πρόωρα, αλλά και σε τελειόμηνα νεογνά. Η κλινική χοριοαμνιονίτιδα, συγκριτικά με την ιστολογική, φαίνεται να συνδέεται με δυσμενέστερη έκβαση του νεογνού. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μεταανάλυσης²², η κλινική χοριοαμνιονίτιδα είναι ανεξάρτητος παράγοντας κιν-

δύνου για την εμφάνιση εγκεφαλικής παράλυσης στα πρόωρα (σχετικός κίνδυνος 1,9) και στα τελειόμηνα νεογνά (σχετικός κίνδυνος 4,7). Σημαντική συσχέτιση μεταξύ κλινικής χοριοαμνιονίτιδας και εγκεφαλικής παράλυσης διαπιστώθηκε και σε μεταγενέστερη μελέτη σε μεγάλο αριθμό τελειομήνων νεογνών (231582 νεογνά).²⁷ Όσον αφορά στην ιστολογική χοριοαμνιονίτιδα, η μεταανάλυση που αναφέρθηκε προηγουμένως²² έδειξε ότι και αυτή αυξάνει τον κίνδυνο των πρόωρων να εμφανίσουν εγκεφαλική παράλυση (σχετικός κίνδυνος 1,6), χωρίς όμως τούτο να φτάνει στα επίπεδα της στατιστικής σημαντικότητας (διάστημα αξιοπιστίας 0,9-2,7). Στα τελειόμηνα νεογνά, δεν υπάρχει ομοφωνία αν η ιστολογική χοριοαμνιονίτιδα αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικής παράλυσης. Ο κίνδυνος έχει βρεθεί σημαντικά αυξημένος σε 1 μελέτη (σχετικός κίνδυνος 8,9, διάστημα αξιοπιστίας 1,9-40)²⁸, αλλά τούτο δεν επιβεβαιώθηκε σε μεταγενέστερη μελέτη.²⁷

Οι μηχανισμοί με τους οποίους η χοριοαμνιονίτιδα προκαλεί εγκεφαλική παράλυση στο νεογνό δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως. Επικρατέστερες είναι δύο θεωρίες: α) της υποξίας-ισχαιμίας του εγκεφάλου και β) της απ' ευθείας δράσης μεσολαβητών της φλεγμονής στα κύτταρα του εγκεφάλου.^{4,29} Δεν αποκλείεται, όμως, η συνύπαρξη των δύο αυτών μηχανισμών.

Στα τελειόμηνα νεογνά, ο υποξικός-ισχαιμικός μηχανισμός θεωρείται ως ο πιθανότερος μηχανισμός πρόκλησης εγκεφαλικής παράλυσης.²⁹ Αντίθετα, στα πρόωρα νεογνά μητέρων με χοριοαμνιονίτιδα, υποστηρίζεται ότι ο κύριος μηχανισμός πρόκλησης εγκεφαλικής παράλυσης είναι η απ' ευθείας βλαπτική επίδραση μεσολαβητών φλεγμονής σε κύτταρα του εγκεφάλου.²⁹ Η διαφορά αυτή μεταξύ πρόωρων και τελειομήνων έχει, κυρίως, σχέση με τη διάρκεια της έκθεσης του εμβρύου στη φλεγμονή και με την ωριμότητα των κυττάρων του εγκεφάλου του εμβρύου. Δεδομένου ότι η χοριοαμνιονίτιδα αποτελεί αίτιο πρόωρου τοκετού, η φλεγμονή συμβαίνει αρκετά νωρίς κατά την κύηση στα πρόωρα, σε μια περίοδο που ο εγκέφαλος είναι ανώριμος. Ιδιαιτερότητες του εγκεφάλου των πρόωρων που προδιαθέτουν σε βλάβη της λευκής ουσίας και εγκεφαλική παράλυση περιλαμβάνουν⁴: α) επικράτηση πρόδρομων μορφών κυττάρων που παράγουν μυελίνη (ολιγοδενδροκυττάρων). Οι πρόδρομες μορφές των ολιγοδενδροκυττάρων είναι κατ' εξοχήν ευαίσθητες σε βλαπτικά ερεθίσματα β) ανωριμότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού που επιτρέπει την εύκολη διόδο τοξικών ουσιών, π.χ. μεσολαβητών φλεγμονής, στον εγκέφαλο των πρόωρων

γ) μειονεκτικοί αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο οξειδωτικής βλάβης και δ) ανατομικές ιδιαιτερότητες στην αγγείωση της περικοιλιακής περιοχής του εγκεφάλου.

Δ) Απώτερες συνέπειες

Υποστηρίζεται ότι οι συνέπειες της επίδρασης της φλεγμονής, που συνοδεύει τη χοριοαμνιονίτιδα, σε κύτταρα του εγκεφάλου του εμβρύου ή του νεογνού δεν είναι μόνον άμεσες, αλλά και απώτερες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα αποτελέσματα μελετών σε πειραματόζωα που δείχνουν ότι η έκθεση του εμβρύου ή του νεογνού στη φλεγμονή οδηγεί σε αυξημένη ευαισθησία του εγκεφάλου σε φλεγμονώδη ή ισχαιμικά συμβάματα κατά την ενήλικο ζωή. Στα πειραματόζωα, η εγκεφαλική βλάβη που προκλήθηκε από ένα ισχαιμικό επεισόδιο κατά την ενήλικο ζωή ήταν βαρύτερη στην περίπτωση που είχε προηγηθεί έκθεση σε λοιμογόνους παράγοντες κατά την εμβρυϊκή ή νεογνική περίοδο.³⁰ Επί πλέον, μελέτες σε πειραματόζωα, αλλά και στον άνθρωπο, έδειξαν ότι η έκθεση του εμβρύου ή του νεογνού στη φλεγμονή συνδέεται με τη μετέπειτα εμφάνιση διαταραχών της μνήμης, της αντίληψης και της συμπεριφοράς.^{30,31} Επίσης, η βλαπτική επίδραση της ενδομήτριας λοίμωξης σε κύτταρα του εγκεφάλου πιθανολογείται ότι συμβάλλει στην παθολογία νοσημάτων όπως η σχιζοφρένεια και ο αυτισμός.^{31,32}

Συμπερασματικά, η χοριοαμνιονίτιδα είναι παράγοντας κινδύνου για αυξημένη νεογνική νοσηρότητα και είναι δυνατόν να έχει απώτερες συνέπειες. Η πρόληψη και η έγκαιρη αντιμετώπιση της δεν είναι πάντοτε εφικτή. Γι αυτό, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή στη νοσηλευτική φροντίδα των νεογνών μητέρων με χοριοαμνιονίτιδα ώστε να αποφευχθεί, κατά το δυνατόν, η επίδραση εξωγενών παραγόντων που μπορεί επιπρόσθετα να επιβαρύνουν την πρόγνωση. Η προγεννητική χορήγηση κορτικοστεροειδών σε έγκυες με επικείμενο πρόωρο τοκετό προστατεύει, εν μέρει τουλάχιστον, το έμβρυο και το νεογνό από τη νοσηρότητα που σχετίζεται με τη χοριοαμνιονίτιδα της μητέρας.^{33,34} Τέλος, η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που συνδέουν την χοριοαμνιονίτιδα της εγκύου με την πρόκληση βλάβης στο έμβρυο και το νεογνό ενδεχομένως θα βοηθήσει στην ανάπτυξη στρατηγικών με στόχο την ελάττωση της νεογνικής νοσηρότητας.

Chorioamnionitis and neonatal morbidity

Tania Siahaidou

1st Clinic of Pediatrics, University of Athens,
Neonatal Department,

Correspondence: Tania Siahaidou
Thivon & Levadias 11527 Goudi,
Tel.: +30 210 7467889, +30 210 7467517
Fax: +30 210 7759167
E-mail: neonat5@paidon-agiasofia.gr

Summary

The term chorioamnionitis refers to the inflammation of the placenta and membranes. Chorioamnionitis is causatively related with preterm birth and may, in addition to prematurity and its complications, have adverse consequences to the fetus and the neonate. The neonatal sequelae associated with chorioamnionitis include the intrauterine growth restriction, sepsis, lung disease, necrotizing enterocolitis, hypothyroxinaemia, hypotension during the first few days of life and, mainly, brain damage. The exposure of the fetus and the neonate to inflammation may have long-term consequences, even in adulthood, that include an alteration in the later immune response to infections and increased brain vulnerability to subsequent inflammatory or hypoxic/ischaemic events.

Key words: chorioamnionitis, adverse effects, neonatal morbidity, brain damage

Βιβλιογραφία

1. Newton ER. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes and chorioamnionitis. *Clin Perinatol* 2005;32:571-600.
2. Bracci R, Buonocore G. Chorioamnionitis: A risk factor for fetal and neonatal morbidity. *Biol Neonate* 2003;83:85-96.
3. Lau J, Magee F, Qiu Z, Hoube 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;193:708-7113.
4. Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med* 2006;34:5-12.
5. Williams MC, O'Brien WF, Nelson RN, Spellacy WN. Histologic chorioamnionitis is associated with fetal growth restric-

- tion in term and preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1094-1099.
6. Alexander JM, Gilstrap LC, Cox SM, McIntire DM, Leveno KJ. Clinical chorioamnionitis and the prognosis for very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1998;91:725-729.
 7. Richardson BS, Wakim E, daSilva O, Walton J. Preterm histologic chorioamnionitis: Impact on cord gas and pH values and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1357-1365.
 8. Dempsey E, Chen MF, Kokottis T, Vallerand D, Usher R. Outcome of neonates less than 30 weeks gestation with histologic chorioamnionitis. *Am J Perinatol* 2005;22:155-159.
 9. Alexander JM, McIntire DM, Leveno KJ. Chorioamnionitis and the prognosis for term infants. *Obstet Gynecol* 1999;94:274-278.
 10. Boisse L, Mouihate A, Ellis S, Pittman QJ. Long-term alterations in neuroimmune responses after neonatal exposure to lipopolysaccharide. *J Neurosci* 2004;24:4928-4934.
 11. Spencer SJ, Martin S, Mouihate A, Pittman QJ. Early-life immune challenge: defining a critical window for effects on adult responses to immune challenge. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:1910-1918
 12. Ellis S, Mouihate A, Pittman QJ. Early life immune challenge alters innate immune responses to lipopolysaccharide: implications for host defense as adults. *FASEB J* 2005; 19:1519-1521
 13. Mittendorf R, Covert R, Montag AG, elMasri W, Muraskas J, Lee KS, et al. Special relationships between fetal inflammatory response syndrome and bronchopulmonary dysplasia in neonates. *J Perinat Med* 2005;33:428-434.
 14. Viscardi RM, Muhumuza CK, Rodriguez A, Fairchild KD, Sun CCJ, Gross GW, et al. Inflammatory markers in intrauterine and fetal blood and cerebrospinal fluid compartments are associated with adverse pulmonary and neurologic outcomes in preterm infants. *Pediatr Res* 2004;55:1009-1017.
 15. Choi CW, Kim BI, Koh YY, Choi JH, Choi JY. Clinical characteristics of chronic lung disease without preceding respiratory distress syndrome in preterm infants. *Pediatr Int* 2005;47:72-79.
 16. De Felice C, Bagnoli F, Toti P, Musaro MA, Peruzzi L, Paffetti P, et al. Transient hypothyroxinemia of prematurity and histological chorioamnionitis. *J Perinat Med* 2005;33:514-518.
 17. Lee SYR, Ng DK, Fung GP, Chow CB, Shek CC, Tang PM, et al. Chorioamnionitis with or without funisitis increases the risk of hypotension in very low birthweight infants on the first postnatal day but not later. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F346-F348.
 18. Zupan V, Gonzalez P, Lacaze-Masmonteil T, Boithias C, d'Allest AM, Dehan M, et al. Periventricular leukomalacia: risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:1061-1067.
 19. Damman O, Leviton A. Maternal intrauterine infection, cytokines and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997;42:1-8.
 20. Baud O, Foix-L'Heliass L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341:1190-1196.
 21. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, De Santolo A, Acciano S. Obstetric risk factors for periventricular leukomalacia among preterm infants. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:865-871.
 22. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy. A meta-analysis. *JAMA* 2000;284:1417-1424.
 23. Α. Γκίκα. Ο ρόλος των κυτταροκινών (IL-1β, IL-6, TNF-α) στην παθογένεια των εγκεφαλικών βλαβών στο έμβρυο και το νεογνό [διδακτορική διατριβή]. Αθήνα: Πανεπιστήμιο Αθηνών; 2003.
 24. Polam S, Koons A, Anwar M, Shen-Schwarz S, Hegyi T. Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159:1032-1035.
 25. Tauscher MK, Berg D, Brockmann M, Seidenspinner S, Speer CP, Groneck P. Association of histologic chorioamnionitis, increased levels of cord blood cytokines, and intracerebral hemorrhage in preterm neonates. *Biol Neonate* 2003;83:166-170.
 26. Babnik J, Stucin-Gantar I, Kornhauser-Cerar L, Sinkovec J, Wraber B, Derganc M. Intrauterine inflammation and the onset of peri-intraventricular hemorrhage in premature infants. *Biol Neonate* 2006;90:113-121.
 27. Wu YW, Escobar GJ, Grether JK, Croen LA, Greene JD, Newman TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003;290:2677-2684.
 28. Grether JK, Nelson KB. Maternal infection and cerebral palsy in infants of normal birth weight. *JAMA* 1997;278:207-211.
 29. Hermansen MC, Hermansen MG. Perinatal infections and cerebral palsy. *Clin Perinatol* 2006;33:315-333.
 30. Wang X, Rousset CI, Hagberg H, Mallard C. Lipopolysaccharide-induced inflammation and perinatal brain injury. *Semin Fetal Neonat Med* 2006;11:343-353.
 31. Hagberg H, Mallard C. Effect of inflammation on central nervous system development and vulnerability. *Curr Opin Neurol* 2005;18:117-123.
 32. Ni L, Acevedo G, Muralidharan B, Padala N, To J, Jonakait GM. Toll-like receptor ligands and CD154 stimulate microglia to produce a factor(s) that promote excess cholinergic differentiation in the developing rat basal forebrain: Implications for neurodevelopmental disorders. *Pediatr Res* 2007;61:15-20.
 33. Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2000;96:333-336.
 34. Kent A, Lomas F, Hurrion E, Dahlstrom JE. Antenatal steroids may reduce adverse neurological outcome following chorioamnionitis: Neurodevelopmental outcome and chorioamnionitis in premature infants. *J Paediatr Child Health* 2005;41:186-190.