



SIMP

Società Italiana di Medicina Perinatale

27-29 novembre
2014 Milano

Presidente: Prof. Irene Cetin

SESSIONE INTERATTIVA: DIBATTITO GINECOLOGI NEONATOLOGI

Moderatori: A. Lanzone (Roma) - P. Manzoni (Torino)

11.30 - 11.50 Il timing del parto nelle patologie materne

T. Frusca (Parma)

Dibattito

11.50 - 12.10 Prevenzione della patologia respiratoria

A. Vergani (Monza)

Dibattito

12.10 - 12.30 Neuroprotezione

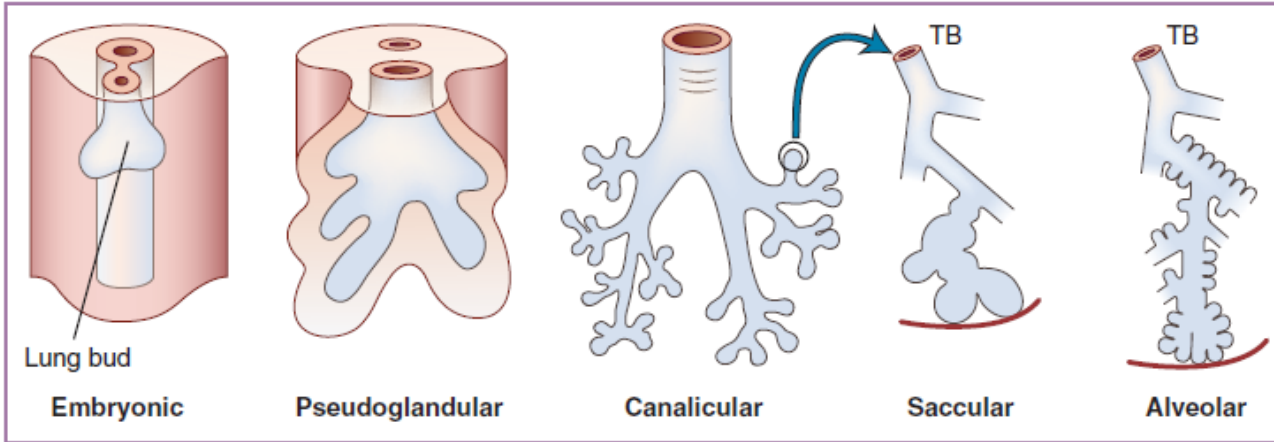
L. Ramenghi (Genova)

Dibattito

in collaborazione con



Polmone fetale: graduale sviluppo interrotto dalla prematurità o patologie associate alla gravidanza

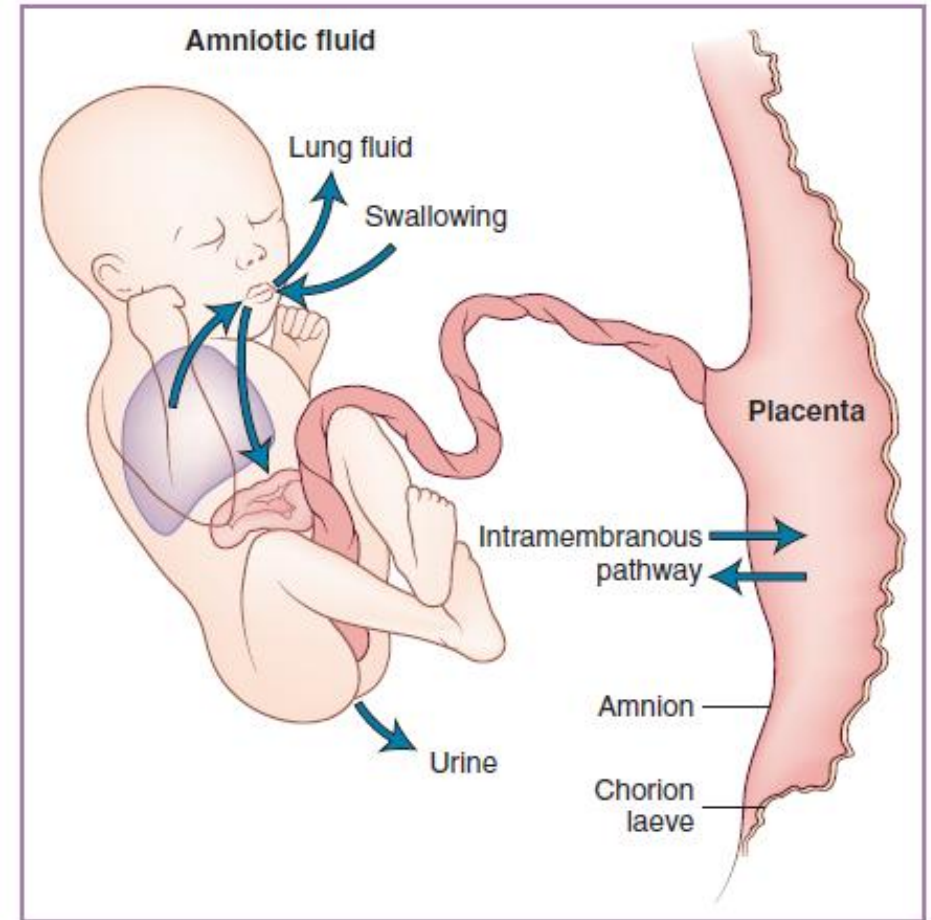


Stage of Development	Fetal Ag (wk)	Regulators of Lung Growth and Differentiation	Associated Abnormalities
Embryonic	3-7	TTF-1, FGF-10, Gligenes, retinoic acid, HOX genes	Tracheoesophageal fistula, pulmonary agenesis, lobation defects
Pseudoglandular	5-17	TTF-1, FGFs, FOXa1/a2, TGF- β , VEGF	Sequestration, cystic adenomatoid malformation, lymphangiectasias, congenital diaphragmatic hernia
Canalicular	16-26	Glucocorticoids, VEGF	Pulmonary hypoplasia, alveolar-capillary dysplasia
Saccular	26-36	Glucocorticoids, VEGF	Pulmonary hypoplasia, pulmonary hypertension
Alveolar	32 wk thr childhc	Elastin, glucocorticoids, retinoic acids, inflammatory mediators	SP-B, SP-C, and ABCA3 transporter deficiencies, pulmonary hypertension

Le vie aeree fetali sono piene di fluido polmonare

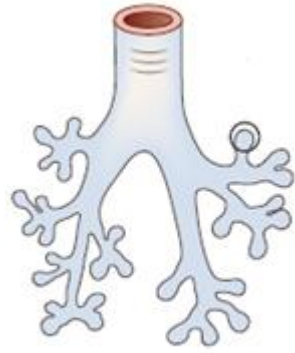
- La composizione del liquido polmonare fetale è unica rispetto ad altri fluidi: \uparrow cloro, \downarrow bicarbonato, \downarrow proteine (epitelio impermeabile alle proteine)
- Trasporto attivo del cloro attraverso le cellule epiteliali comporta un movimento passivo dell' H_2O con la produzione di 5 mL/Kg/hr di fluido polmonare a termine
- Presso il termine il polmone contiene abbastanza liquido per mantenere espanse le vie aeree:
- 25 mL/Kg di peso corporeo = alla capacità funzionale residua instaurata dalla respirazione alla nascita

Pressione endotoracica



- La pressione nella trachea fetale supera quella nel liquido amniotico di circa 2 mm Hg, generando una resistenza al deflusso che mantiene il volume di fluido polmone fetale.

Fase canalicolare
16-26 settimane

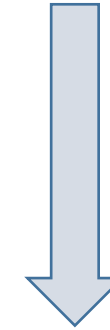


Canalicular

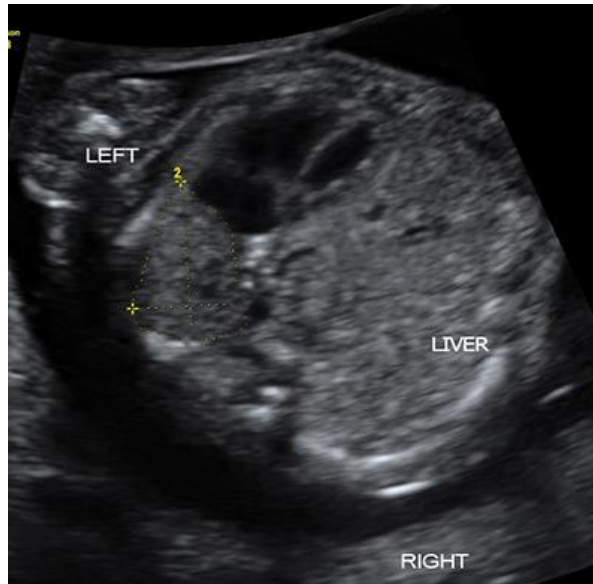
Volume del fluido
polmonare ridotto

Compressione interna:
aumento pressione interna

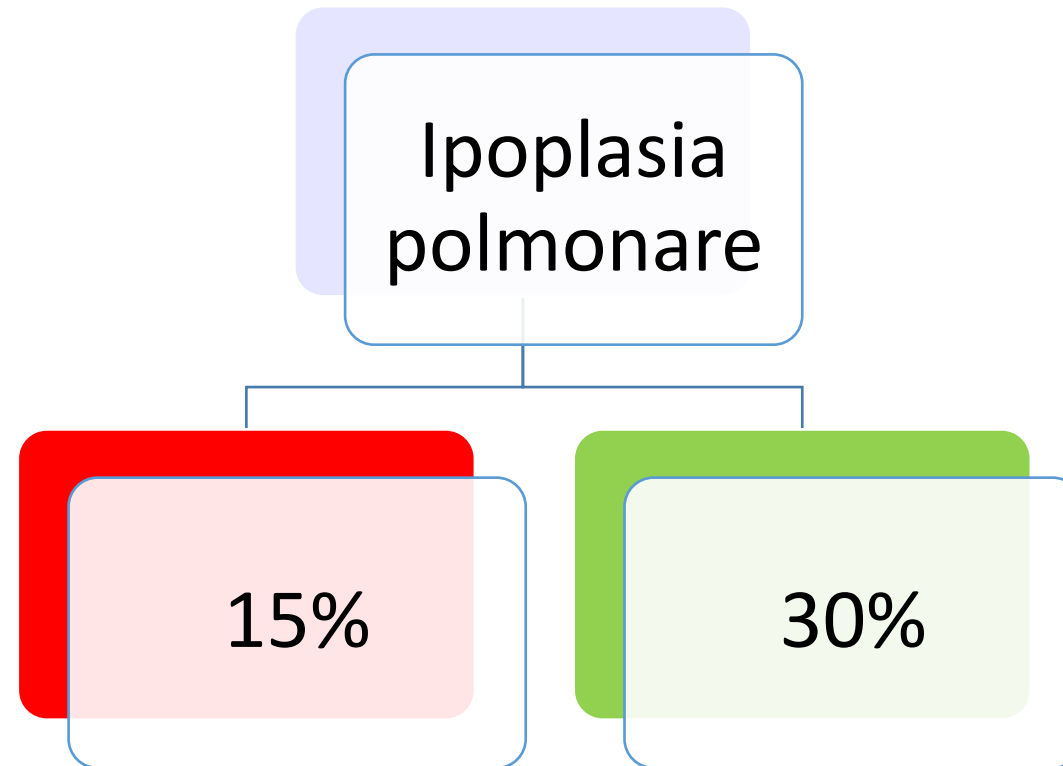
Compressione esterna:
Caduta della pressione esterna



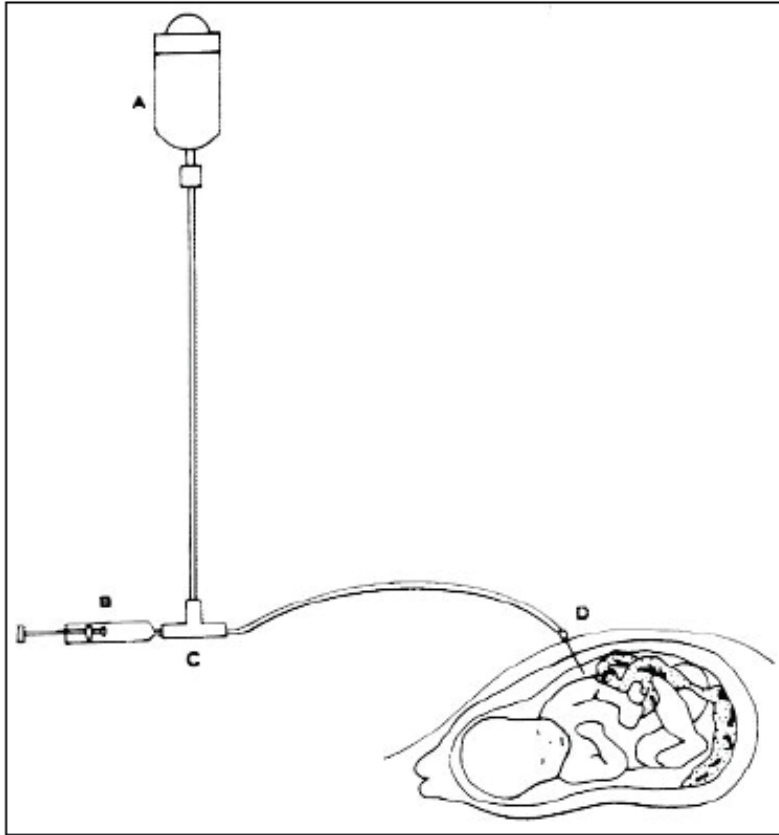
Ipoplasia
polmonare



Rottura delle membrane alla 22 settimana
Oligoidramnios persistente con tasca massima < 2cm
Parto spontaneo alla 28 settimana



Amnioinfusione



Beneficio

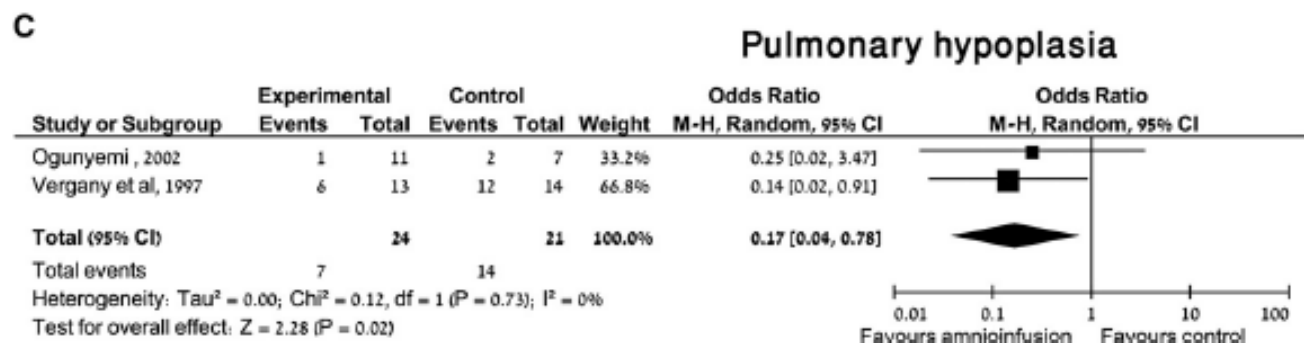
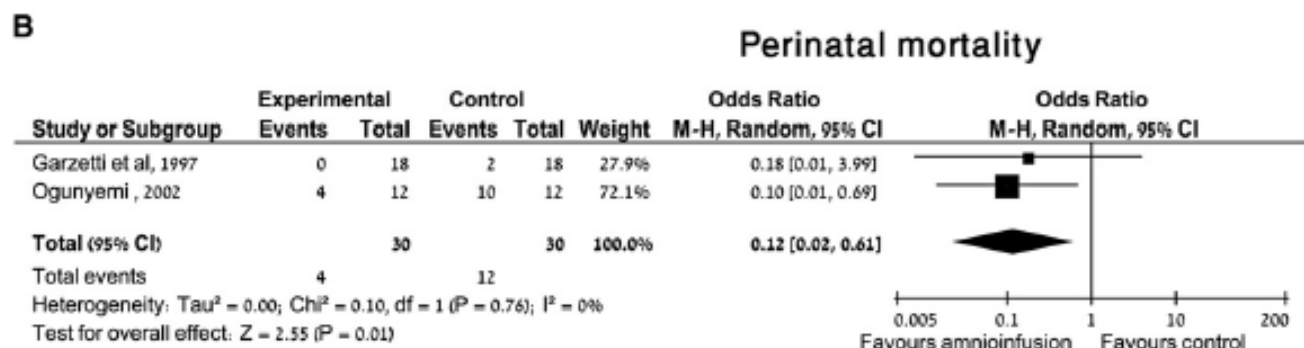
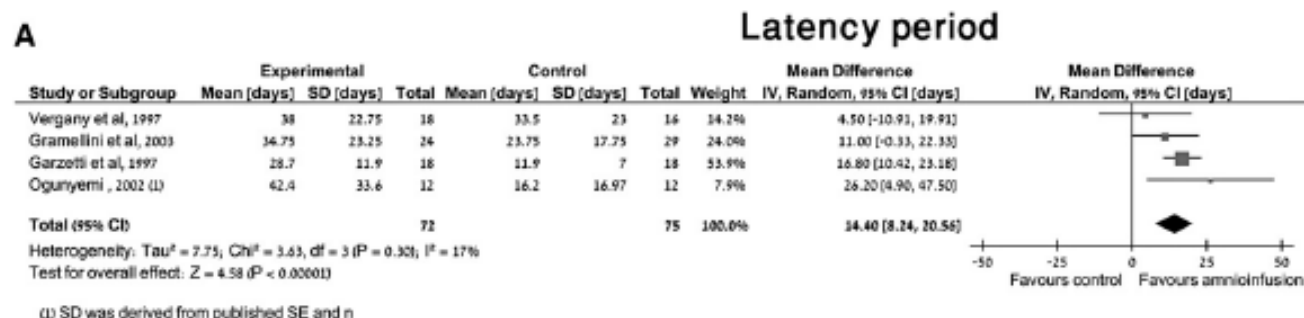
Si

No

Transabdominal amnioinfusion for preterm premature rupture of membranes: a systematic review and metaanalysis of randomized and observational studies

Shay Porat, MD; Hagai Amsalem, MD, MSc; Prakesh S. Shah, MD, MSc; Kellie E. Murphy, MD, MSc

Am J Obstet Gynecol 2012;207:393.e1-11.



Transabdominal amnioinfusion for improving fetal outcomes after oligohydramnios secondary to preterm prelabour rupture of membranes before 26 weeks (Review)

Van Teeffelen S, Pajkrt E, Willekes C, Van Kuijk SMJ, Mol BWJ



Authors' conclusions

There is currently no evidence to evaluate the use of transabdominal amnioinfusion in women with oligohydramnios secondary to rupture of fetal membranes before 26 weeks for improving perinatal outcome. Further research examining the effects of this intervention is needed. Two randomised controlled trials are ongoing but final data have not yet been published.

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2013, Issue 8

<http://www.thecochranelibrary.com>

BMC Pregnancy Childbirth. 2014 Apr 4;14:128. doi: 10.1186/1471-2393-14-128.

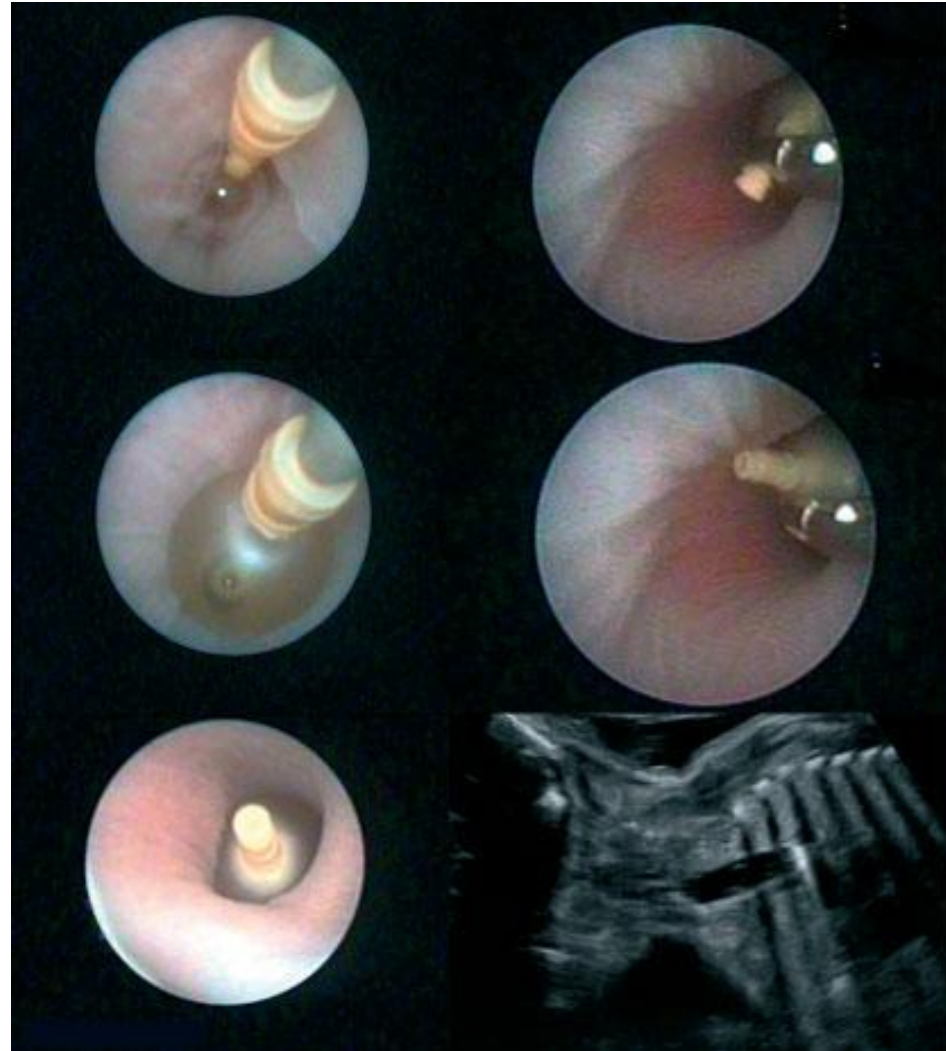
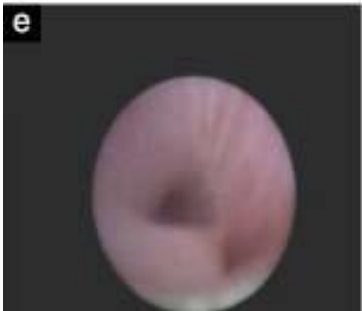
Midtrimester preterm prelabour rupture of membranes (PPROM): expectant management or amnioinfusion for improving perinatal outcomes (PPROMEXIL - III trial).

van Teeffelen AS¹, van der Ham DP, Willekes C, Al Nasiry S, Nijhuis JG, van Kuijk S, Schuyt E, Mulder TL, Franssen MT, Oepkes D, Jansen FA, Woiski MD, Bekker MN, Bax CJ, Porath MM, de Laat MW, Mol BW, Pajkrt E.

TRIAL REGISTRATION:

NTR3492 Dutch Trial Register (<http://www.trialregister.nl>).

Fetal Endoscopic Tracheal Occlusion



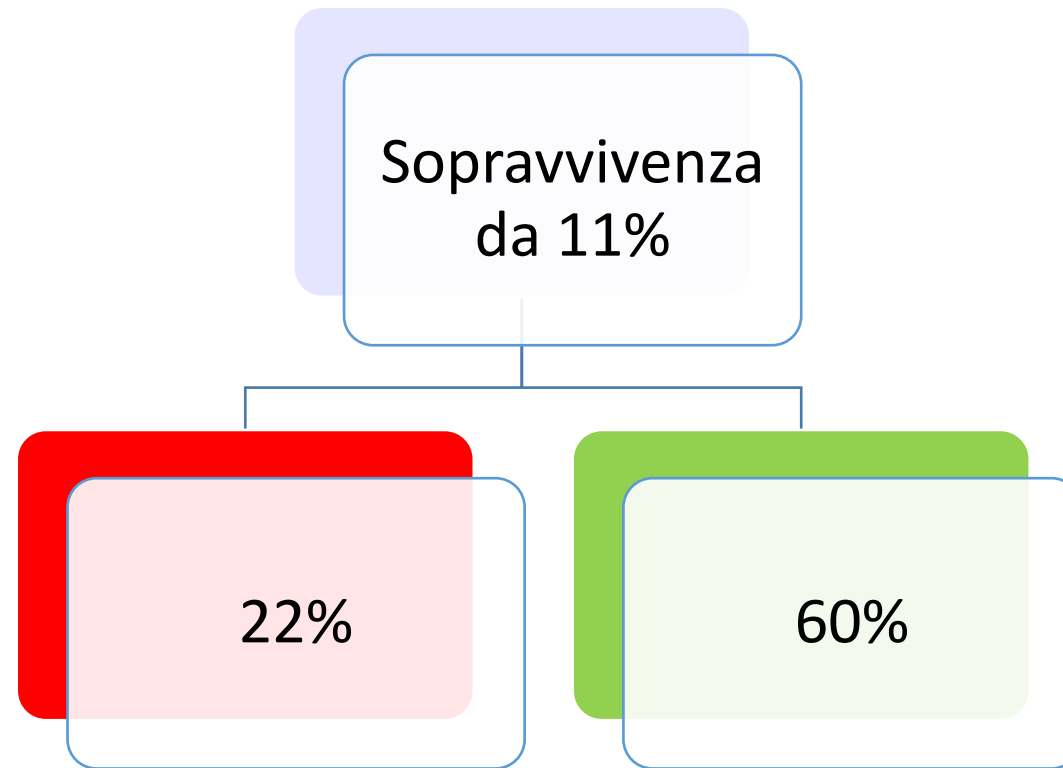
Ernia diaframmatica sinistra

24 settimana: LHR < 1.0

26 settimana: Occlusione tracheale percutanea

34 settimana: Rimozione percutanea balloon

37 settimana: Parto spontaneo



- Occlusione tracheale percutanea: sopravvivenza

Table 1—Neonatal outcome as a function of LHR in fetuses with left-sided isolated CDH and liver herniation, expectantly managed (left) or after FETO (right) (From Jani *et al.*, 2006a,b)

Degree of pulmonary hypoplasia	LHR	O/E LHR ^a	N	Expectant management (Jani <i>et al.</i> , 2006b)	N	TO (Jani <i>et al.</i> , 2006a)
Extreme	0.4–0.5	15–19	2	0 (0%)	6	1 (16.7%)
Severe	0.6–0.7	20–23	6	0 (0%)	13	8 (61.5%)
	0.8–0.9	24–27	19	3 (15.8%)	9	7 (77.8%)
	<i>LHR < 1.0</i>	15–27	27	3 (11.1%)	28	16 (57.1%)
Moderate	1.0–1.1	28–31	23	14 (60.9%)		n a
	1.2–1.3	32–35	19	13 (68.4%)		n a
Mild	1.4–1.5	36–39	11	8 (72.7%)		n a
	≥1.6	≥41	6	5 (83.3%)		n a
	<i>Total</i>		86	43 (50%)		

n.a., not applicable since these fetuses were not eligible for FETO in current protocols.

^a % and conversion rounded up to 0.55 of LHR.

Clearance del fluido polmonare presso il termine (1)

- Il fluido polmone fetale è essenziale per il normale sviluppo del polmone, ma è altrettanto essenziale la sua clearance per il normale adattamento respiratorio neonatale
- Nei feti di pecora la sua produzione può essere completamente arrestata ed il fluido riassorbito con l'infusione di epinefrina alle concentrazioni presenti durante il travaglio
- Nella pecora pretermine non vi è risposta alla epinefrina ma l'arresto/riassorbimento del fluido può essere indotto dal cortisolo

Clearance del fluido polmonare presso il termine (2)

- Nei feti di pecora il volume del liquido polmone diminuisce di circa il 65% dei volumi massimi nei giorni appena prima del travaglio
- Durante il travaglio attivo e il parto, un altro 30% del fluido viene eliminato dalle vie aeree e alveoli, lasciando solo una piccola quota di fluido polmone che dovrà essere adsorbito ed eliminato dai polmoni con la respirazione
- Il termine della gravidanza, il travaglio ed il parto sono importanti regolatori della quantità di liquido polmonare, che sarà presente all'inizio della respirazione dell'aria. Il volume di fluido alveolare nel normale polmone che respira aria è solo 0,3 ml / kg

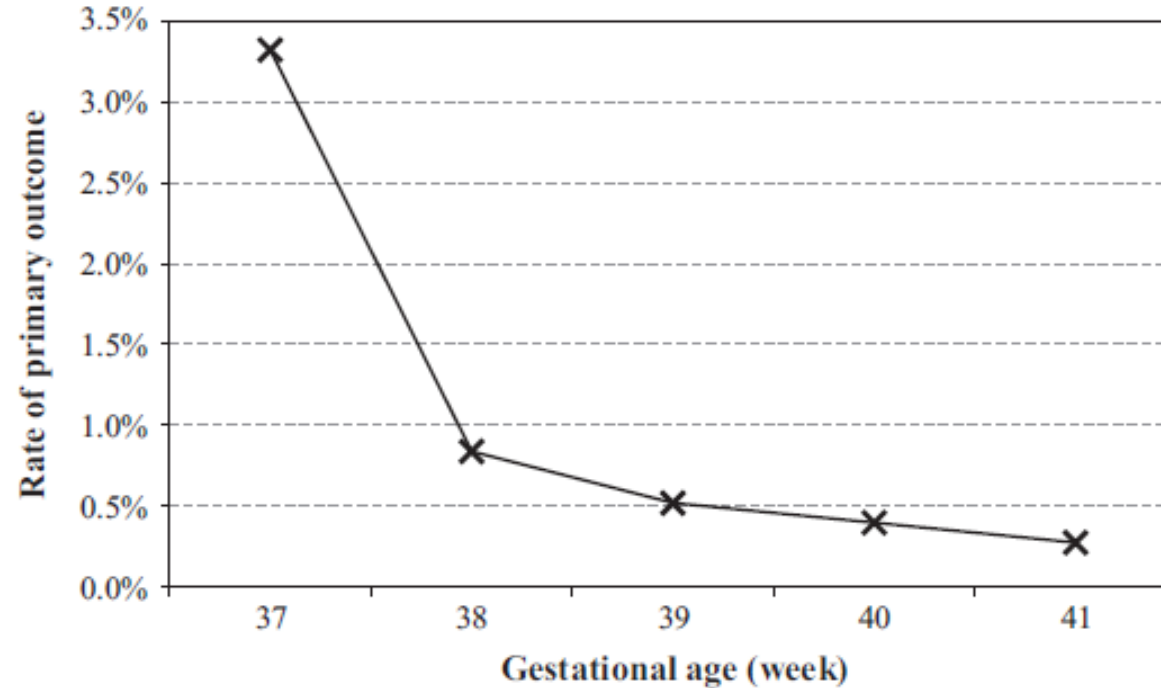
Late preterm: da 34 a <37 settimane

Natile et al. Italian Journal of Pediatrics 2014, 40:52

Table 3 Respiratory Morbidity and need for respiratory support by gestational age in weeks

	34	35	36	LPI	37	38	39	40	41	TI	34-41
	n = 151	n = 241	n = 458	n = 850	n = 1149	n = 2444	n = 3343	n = 3729	n = 2261	n = 12926	n = 13776
CRM^{a***}	38 (25.2)	38 (15.8)	29 (6.3)	105 (12.4)	32 (2.8)	28 (1.1)	19 (0.6)	28 (0.8)	14 (0.6)	121 (0.9)	226 (1.6)
TTN ^{***}	13 (8.6)	18 (7.5)	18 (3.9)	49 (5.8)	15 (1.3)	17 (0.7)	10 (0.3)	14 (0.4)	8 (0.4)	64 (0.5)	113 (0.8)
RDS ^{***}	17 (11.3)	16 (6.6)	7 (1.5)	40 (4.7)	9 (0.8)	3 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	1(0.0)	17 (0.1)	57 (0.4)
Apnea ^{***}	5 (3.3)	2 (0.8)	3 (0.7)	10 (1.2)	3 (0.3)	2 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	1 (0.0)	10 (0.1)	20 (0.1)
Air leak ^{***}	5 (3.3)	3 (1.2)	3 (0.7)	11 (1.3)	4 (0.3)	4 (0.2)	4 (0.1)	4 (0.1)	1 (0.0)	17 (0.1)	28 (0.1)
PPH ^{***}	0 (0.0)	1 (0.4)	3 (0.7)	4 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.0)	8 (0.2)
MAS	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.1)	3 (0.1)	8 (0.1)	8 (0.05)
Respiratory failure ^{**}	3 (2.0)	2 (0.8)	0 (0.0)	5 (0.6)	4 (0.3)	6 (0.2)	1 (0.0)	4 (0.1)	1 (0.0)	16 (0.1)	21 (0.15)
Respiratory support ^{***}	33 (21.8)	31 (12.8)	20 (4.3)	84 (9.8%)	23 (2)	15 (0.6)	11 (0.3)	14 (0.4)	10 (0.4)	73 (0.56)	157 (1.14)
Mechanical ventilation [*]	7 (4.6)	4 (1.65)	2 (0.43)	13 (1.5)	5 (0.43)	2 (0.08)	2 (0.06)	5 (0.13)	2 (0.08)	16 (0.12)	29 (0.21)

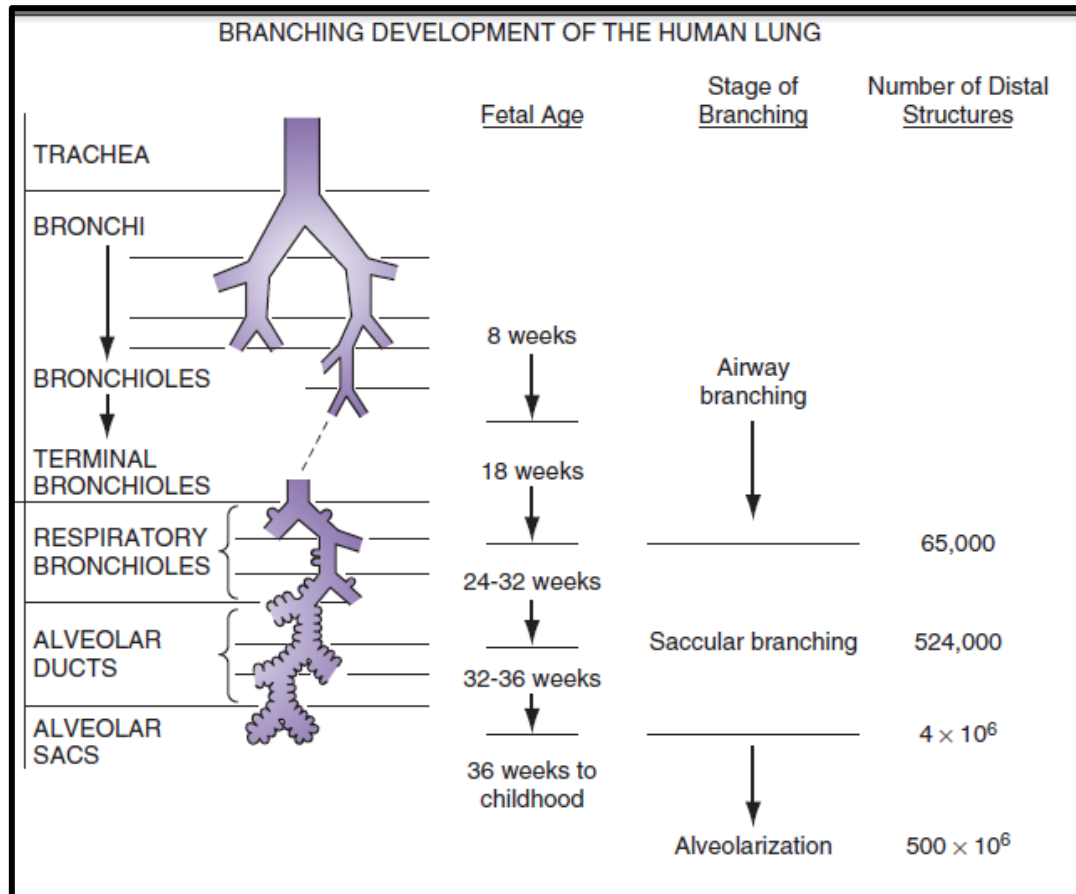
Early term: da 37 a <39



Rischio aumentato
per TC elettivi
senza travaglio

Figure 3 Rate of serious respiratory morbidity (admission to the Neonatal Critical Care Unit with respiratory morbidity and receiving assisted ventilation for ≥ 4 h) by individual week of gestation.

Maturazione polmonare in «late gestation»



La maturazione del polmone fetale è un continuum

1- Malgrado la maturazione avvenga per molti feti normali intorno alla 36 settimane, è soggetta a una grande variabilità.

2- Il travaglio è preceduto da una fase di pre-travaglio durante la quale aumenta il cortisolo fetale e la secrezione di fluido polmonare diminuisce o cessa. Il travaglio ed il parto aumentano la produzione di catecolamine fetali e promuovono l'assorbimento del fluido polmonare fetale. Tutto questo per facilitare il transito e l'adattamento alla respirazione dell'aria.

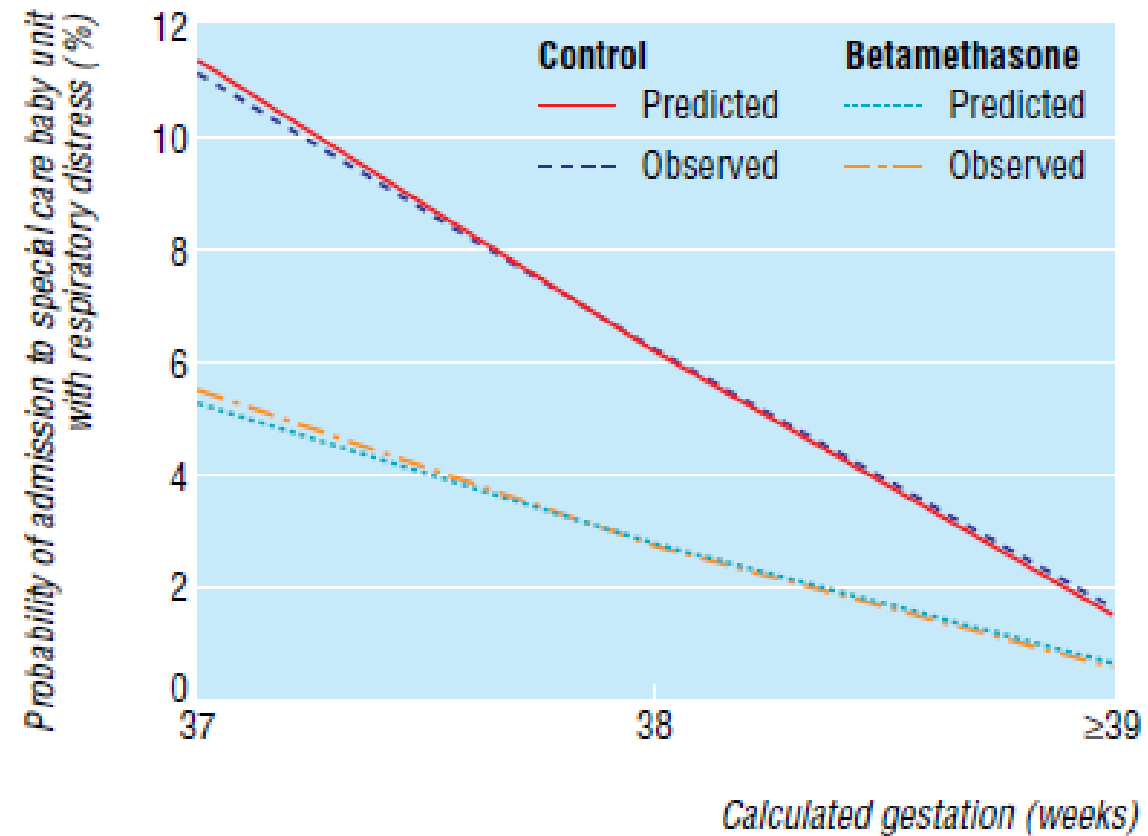
Possibile scenario clinico «estermo»

- Nato senza travaglio da TC elettivo a 37 settimane corrette
- Apnea → Intubato e ventilato
- Volume di fluido polmonare di 25 mL/Kg
- Volume di sangue di 80 ml/Kg
- Ematocrito di 50%
- Risultato: Un volume di 25 mL/Kg richiamato che può destabilizzare la funzione cardiopolmonare

Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial

Peter Stutchfield, Rhiannon Whitaker, Ian Russell, on behalf of the Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team

BMJ, doi:10.1136/bmj.38547.416493.06 (published 22 August 2005)

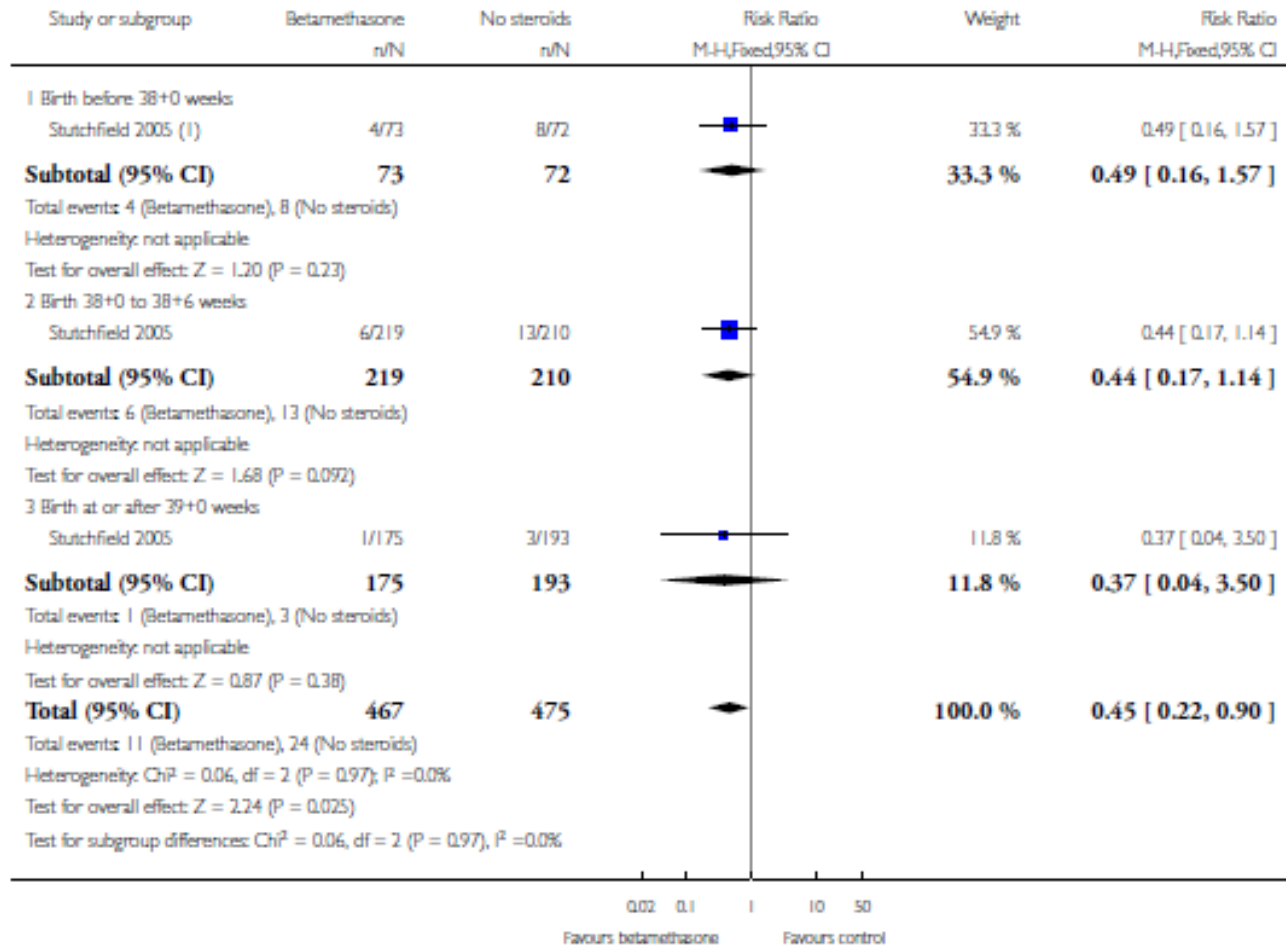


Analysis 1.3. Comparison 1 Betamethasone versus no steroids, Outcome 3 Admission to neonatal special care (all levels) for respiratory complications.

Review: Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term

Comparison: 1 Betamethasone versus no steroids

Outcome: 3 Admission to neonatal special care (all levels) for respiratory complications



Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term (Review)

Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JPA



The Cochrane Library 2009

Behavioural, educational and respiratory outcomes of antenatal betamethasone for term caesarean section (ASTECS trial)

Peter Roy Stutchfield,¹ Rhiannon Whitaker,² Angela E Gliddon,² Lucie Hobson,³ Sailesh Kotecha,⁴ Iolo J M Doull⁵

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013;98:F195–F200.

What this study adds

- ▶ No adverse effect was seen on health, behaviour and academic achievement of children born following a single course of antenatal betamethasone at term.
- ▶ Antenatal betamethasone did not reduce the prevalence of asthma and allergy following elective caesarean section.

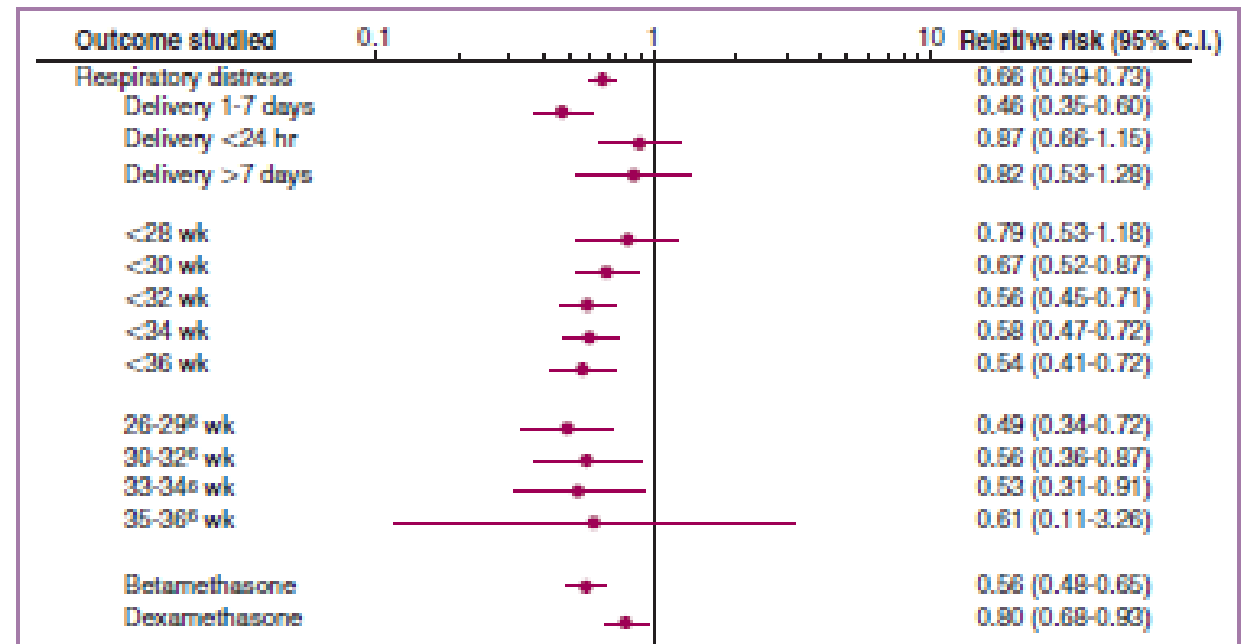
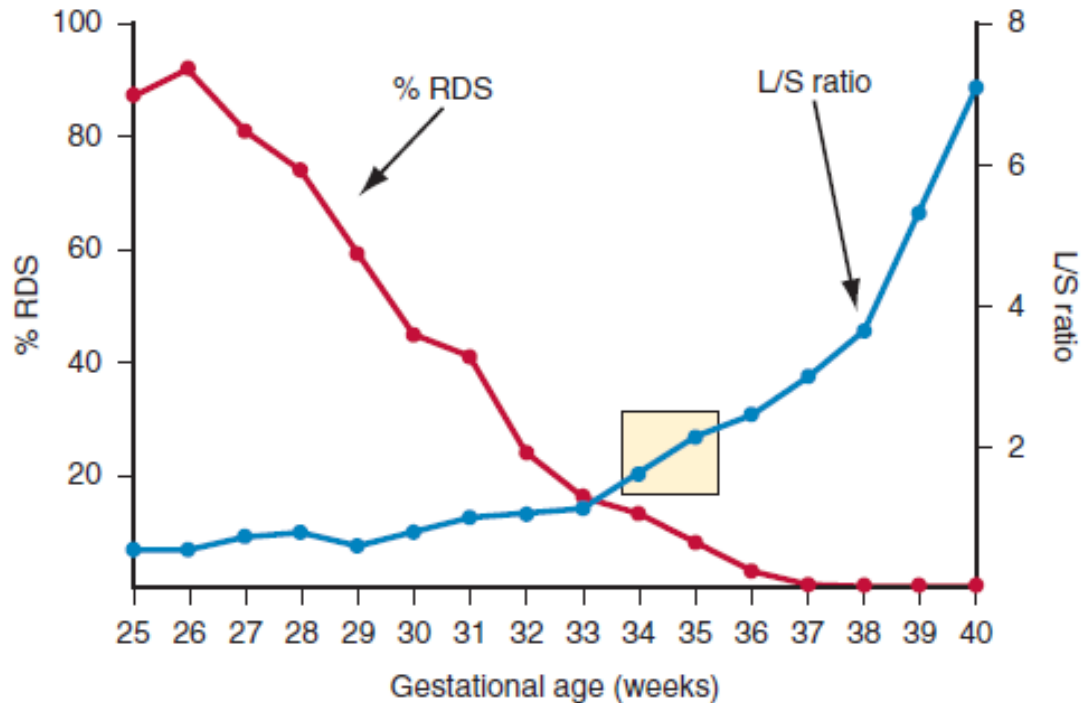
What is already known on this topic

- ▶ Antenatal betamethasone reduces respiratory morbidity in term babies delivered by elective caesarean section by 50%.
- ▶ A single course of antenatal steroid has no adverse effect on subsequent physical growth and neurological or cognitive development of babies born before 34 weeks gestation.
- ▶ Antenatal steroids lead to upregulation of pulmonary epithelial sodium channel genes with a switch from lung fluid secretion to fluid absorption and increased surfactant production.

32 settimane: Sonda TA Placenta Previa anteriore che copre l'OUI
Assenza di sanguinamenti
37 settimana: Sonda TV Placenta Previa anteriore che ricopre l'OUI



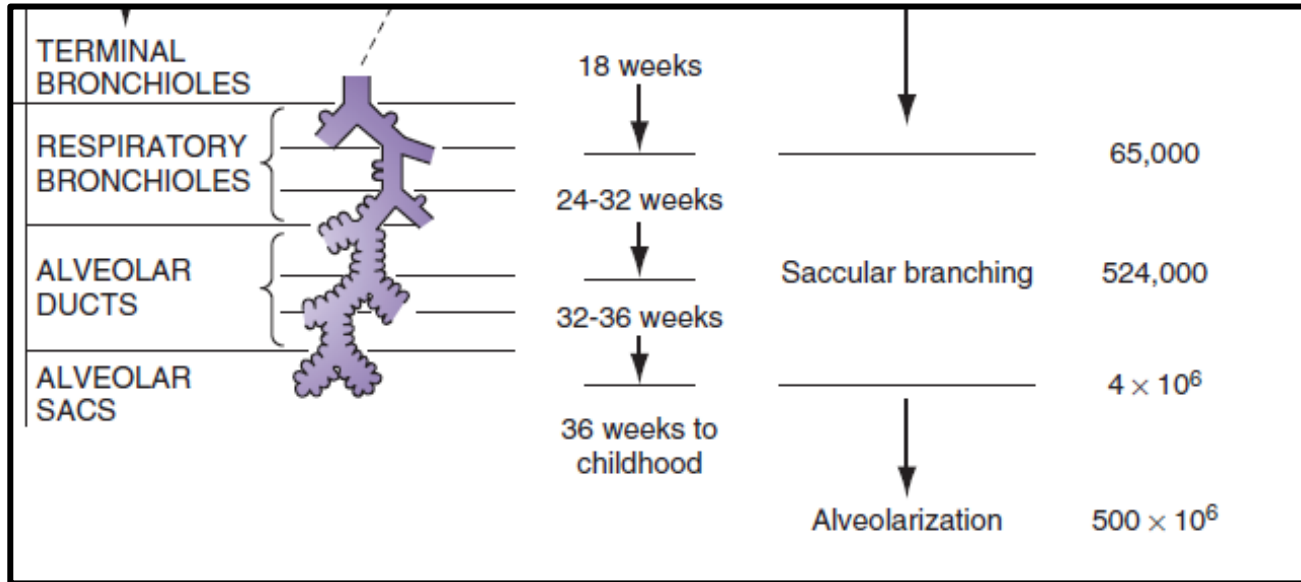
- 1959 - Avery and Mead: correlazione tra bassi livelli di surfattante e insufficienza respiratoria nei prematuri
- 1971 - Gluck: rapporto lecitina/sfingomieline per predire rischio di RDS nel LA
- 1972 - Liggins: riduzione dell'incidenza di RDS con trattamento materno con corticosteroidi



23,6 settimane: contrazioni premature in paziente con pregresso aborto del secondo trimestre
Sonda TV: Lunghezza cervicale di 5 mm
Indici infiammatori: negativi



< a 26 settimane



La maturazione del sistema di surfactante comporta l'immagazzinamento e la secrezione del surfactante nel corpo lamellare in cellule di tipo II.
Normalmente questo avviene dopo la 22 a 24 settimane di gestazione

BOX 15-2 EFFECTS OF ANTENATAL CORTICOSTEROIDS ON FETAL LUNGS

ANATOMY AND BIOCHEMISTRY

- Thinning of the mesenchyme of the alveolar-capillary structure
- Increased saccular and alveolar gas volumes
- Decreased alveolar septation
- Increased antioxidant enzymes
- Increased surfactant

PHYSIOLOGY

- Increased compliance
- Improved gas exchange
- Decreased epithelial permeability
- Protection of the preterm lung from injury during resuscitation

INTERACTIONS WITH EXOGENOUS SURFACTANT

- Improved surfactant treatment responses
- Improved surfactant dosage-response curve
- Decreased inactivation of surfactant

CLINICAL

- Decreased incidence of respiratory distress syndrome
- No effect on incidence of bronchopulmonary dysplasia
- Decreased mortality

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

www.elsevier.com/locate/semperi**Table 2 – Summary of cohort of periviable birth studies reporting neonatal outcomes of steroid treated vs. non-treated pregnancies.**

Study PI ^a	Year published	Country of origin	Time of delivery	OR ^b deaths	OR IVH ^c
Costeloe et al. ¹¹	2000	U.K.	<26 weeks	0.6	0.39
Tyson et al. ⁵	2008	U.S.	<26 weeks	0.6	–
Hayes et al. ¹²	2008	U.S.	<23 weeks	0.3	–
Mori et al. ⁴	2011	Japan	<26 weeks	0.7	0.65
Bader et al. ¹³	2010	Israel	<26 weeks	0.6	–
Carlo et al. ¹	2011	U.S.	<26 weeks	0.6	0.7

^a Principal investigator.^b Odds ratio.^c Intraventricular hemorrhage.**Antenatal corticosteroids for periviable birth**

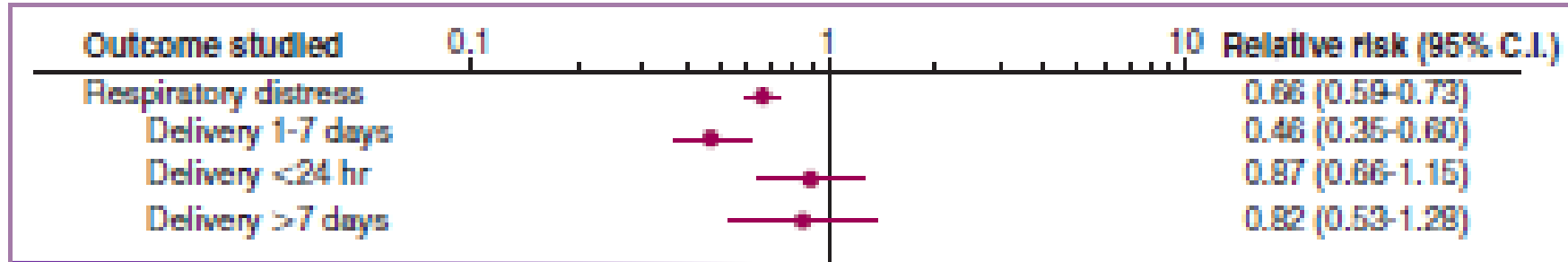
Ronald J. Wapner, MD*

Table 1 – Neonatal morbidity and mortality by week of gestation, steroid (STR) vs. no steroid (NoS).¹

	22 Weeks		23 Weeks		24 Weeks		25 Weeks		Total (10,541)	
	STR	NoS	STR	NoS	STR	NoS	STR	NoS	STR	NoS
N:	119	283	1147	831	2979	814	3563	805	7808	2733
Mortality										
%	73.2	82.4	59.1	73.5	41.2	52.3	25.0	36.2	35.3	56.0
OR ^a (95% CI ^b)	0.61(0.34–1.07)		0.49 (0.39–0.61)		0.64 (0.54–0.76)		0.57 (0.47–0.69)		0.58 (0.52–0.65)	
IVH ^c (III/IV) PVL ^d										
%	23.3	19.2	26.9	36.5	20.4	25.5	16.9	26.2	19.2	27.6
OR (95% CI)	0.94 (0.2–4.49)		0.59 (0.37–0.59)		0.81 (0.61–1.08)		0.56 (0.44–0.72)		0.67 (0.57–0.79)	
BPH ^e										
%	64.5	57.8	65.7	70.1	66.4	53.8	55.2	47.1	60.3	54.0
OR (95% CI)	1.33 (0.51–3.45)		0.83 (0.57–1.21)		1.69 (1.30–2.20)		1.33 (1.06–1.67)		1.43 (1.23–1.67)	

23,6 settimane: contrazioni premature in paziente con pregresso aborto del secondo trimestre
Sonda TV: Lunghezza cervicale di 5 mm
Indici infiammatori: negativi
Controllo delle contrazioni, utero quiescente
30,3 settimane: ripresa dell'attività contrattile
Sonda TV: Lunghezza cervicale non misurabile
VO: bocca uterina appianata, dilatata 1,5 cm.





Cochrane review (2007)

che includeva risultati ottenuti da più di 2000 donne:

Trattamento ripetuto a cicli con corticosteroidi si associava ad una riduzione

- RDS (RR 0.82, CI 0.72–0.93)
- Malattie polmonari severe nel neonato (RR 0.60, CI 0.48–0.75).

TABLE 2

Pregnancy outcomes of participating patients by treatment group

Outcome	Weekly placebo group (n = 93)	Weekly betamethasone group (n = 101)	P value
Study courses of steroids/placebo (median)	4.0	4.0	0.798

TABLE 4

Infant and placental weights by treatment group

	Weekly placebo group (n = 44)*	Weekly betamethasone group (n = 49)*	Discrepancy between groups (%)	P value
Gestational age (wks)	34.3 ± 4.5	34.2 ± 3.9	—	.854
Birthweight (g)	2366.4 ± 896.6	2153.3 ± 698.8	9.0	.239
Birthweight at <32 weeks of gestation	1306.2 ± 391.8	1268.1 ± 247.3	2.9	.772
Birthweight at ≥32 weeks of gestation	2811.1 ± 632.1	2409.5 ± 562.7	14.3	.011
Placental weight (g)	464.6 ± 171.2	404.3 ± 147.5	13.0	.104
Placental weight at <32 weeks of gestation (n = 24)	320.9 ± 85.9	278.9 ± 84.4	13.1	.310
Placental weight at ≥32 weeks of gestation (n = 69)	524.9 ± 162.3	440.6 ± 142.3	16.1	.036

* Data are given as mean ± SD.

The National Institute of Child Health and Human Development
Maternal-Fetal Medicine Units Network Beneficial Effects of
Antenatal Repeated Steroids study: impact of repeated
doses of antenatal corticosteroids on placental growth
and histologic findings

Am J Obstet Gynecol 2007;197: 281.

OBSTETRICS

Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial

Thomas J. Garite, MD; James Kurtzman, MD; Kimberly Maurel, MSN; Reese Clark, MD; for the Obstetrix Collaborative Research Network

Am J Obstet Gynecol 2009;200:248

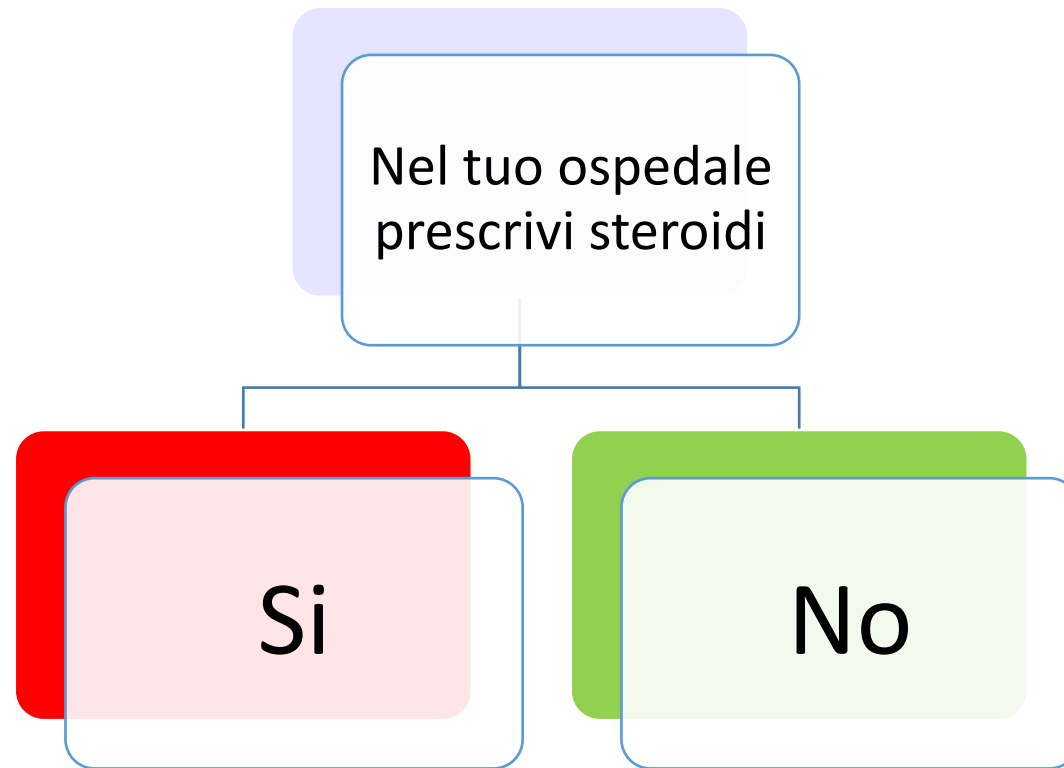
TABLE 3

Neonatal morbidity and mortality-delivery < 34 weeks

Neonatal morbidity	ACS n/N (%)	Placebo n/N (%)	OR ^a (95% CI)	P value ^a
Composite morbidity	71/163 (43.9)	105/165 (63.6)	0.45 (0.27-0.75)	.002
RDS	67/162 (41.4)	101/164 (61.6)	0.45 (0.27-0.75)	.002
BPD	27/160 (16.9)	20/163 (12.3)	1.53 (0.77-3.07)	.228
Surfactant	61/162 (37.7)	91/164 (55.5)	0.49 (0.30-0.80)	.004
Ventilator	59/157 (37.6)	83/157 (52.9)	0.56 (0.33-0.92)	.023

Una donna trattata prima della 28 settimana che ha un nuovo episodio di «minaccia di parto prematuro» dopo 7 giorni dalla prima somministrazione sembra ragionevole che debba ricevere un «rescue course»

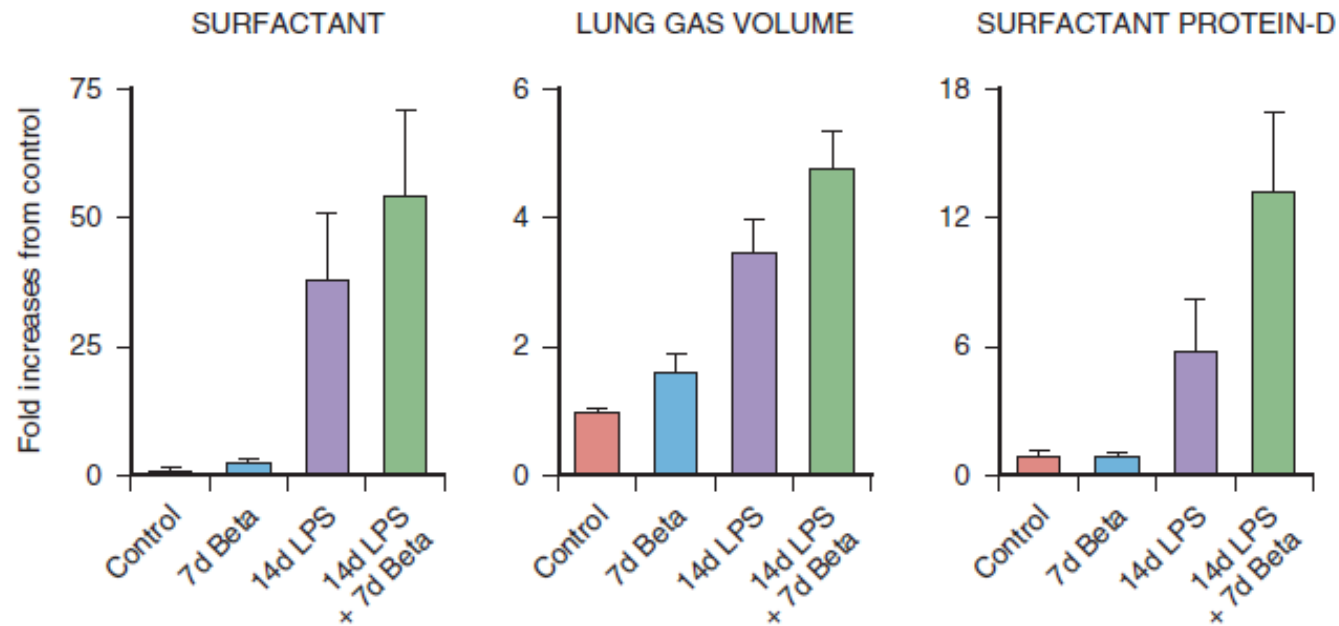
28,6 settimane: contrazioni premature in paziente con quadro sospetto di corionamniosite



Corionamniosite e infiammazione fetale

- Silente associazione tra PP e corionamniosite (istologica)
- 50% dei nati < 30 settimane sono esposti alla corionamniosite
- I neonati spesso non hanno RDS ma un aumentato rischio di BPD
- Se alta carica di patogeni/virulenza causa danno del polmone fetale una bassa carica/virulenza come si osserva per Ureaplasma e Micoplasmi può maturare il polmone fetale e ridurre RDS
- Nelle pecore una cronica infiammazione del LA induce la maturazione polmonare senza altri effetti avversi

Corionamniosite e infiammazione fetale



La risposta maturativa del polmone fetale è maggiore in caso di infiammazione intra-amniotica che non dopo somministrazione di steroidi alla madre .

Corticosteroidi nella pPROM

