

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal

Dra. Andrea Romero Ibaceta

Becada Ginecología y Obstetricia
UdeC



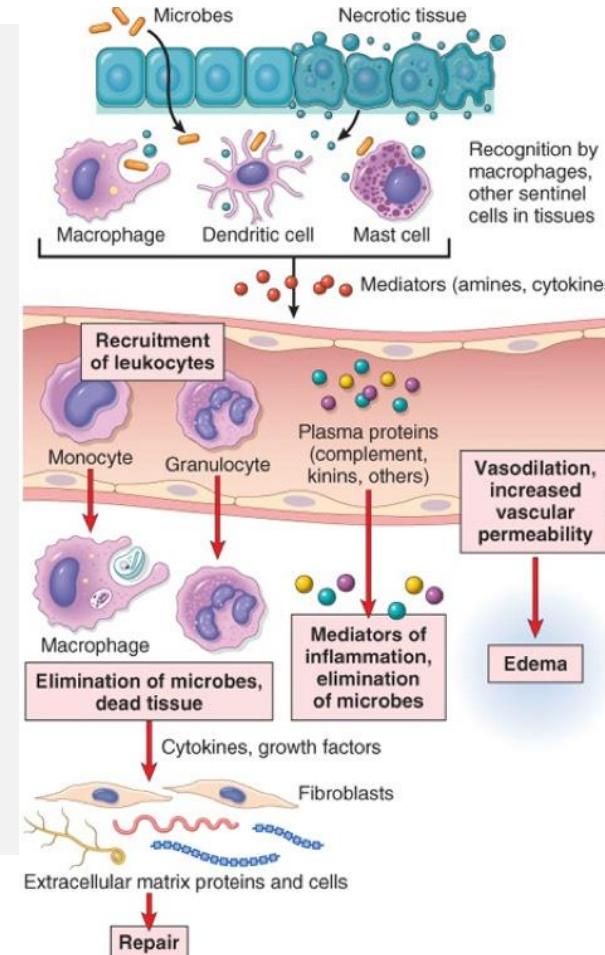
Introducción

- Caracterizado por activación de sistema inmune fetal.
- Originalmente definido como elevación IL-6 ($>11\text{pg/ml}$) en RPM.
- Compromiso multiorgánico.
- 39% TdP prematuro.
- 50% RPM pretérmino.
- 17% en IIA.
- 68% en corioamnionitis.



¿Qué es inflamación?

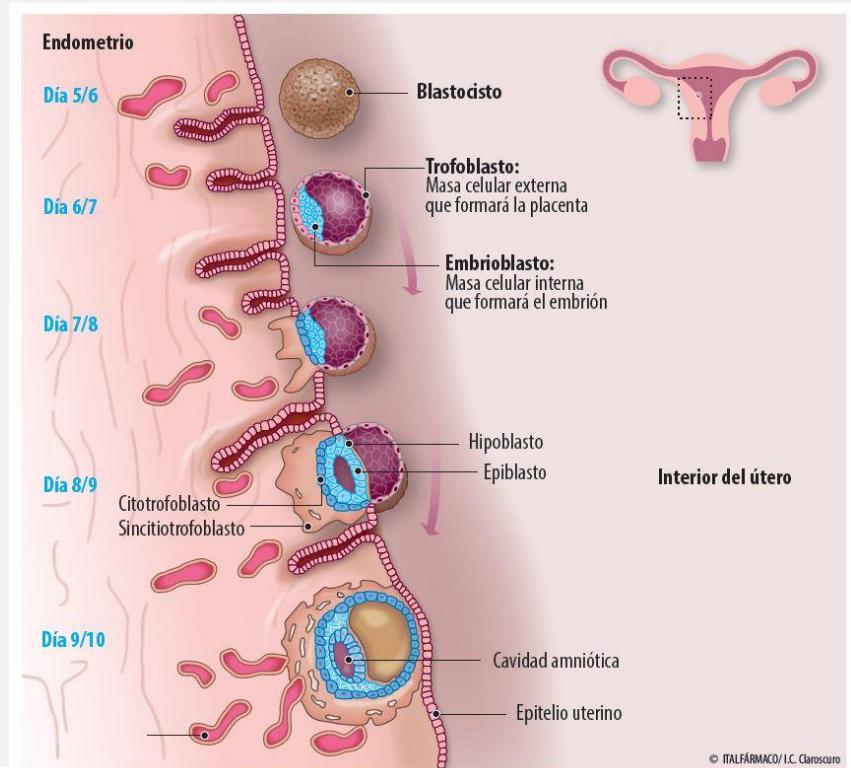
- Proceso a través del cual el cuerpo responde a injurias.
- Efecto de citoquinas, quemoquinas y otros mediadores inflamatorios.
- Vasodilatación y aumento de permeabilidad → calor, rubor y edema.
- Terminaciones nerviosas → dolor.
- Inflamación histológica
- Infiltración de neutrófilos, macrófagos y linfocitos.
- Señales quemotácticas deben estar presentes para que leucocitos migren al sitio de injuria/infección.





El Rol de la Inflamación

- Mecanismo de defensa ante injuria/infección.
- Involucrado en procesos fisiológicos (ovulación, implantación, menstruación, parto).

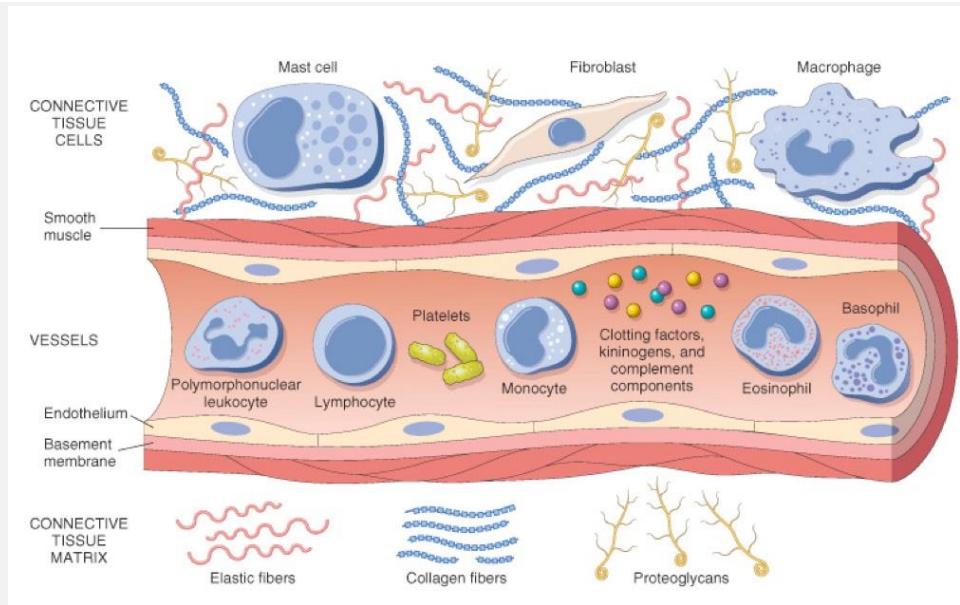


© ITALFÁRMACO/I.C. Claroscuro



Beneficios de la respuesta inflamatoria

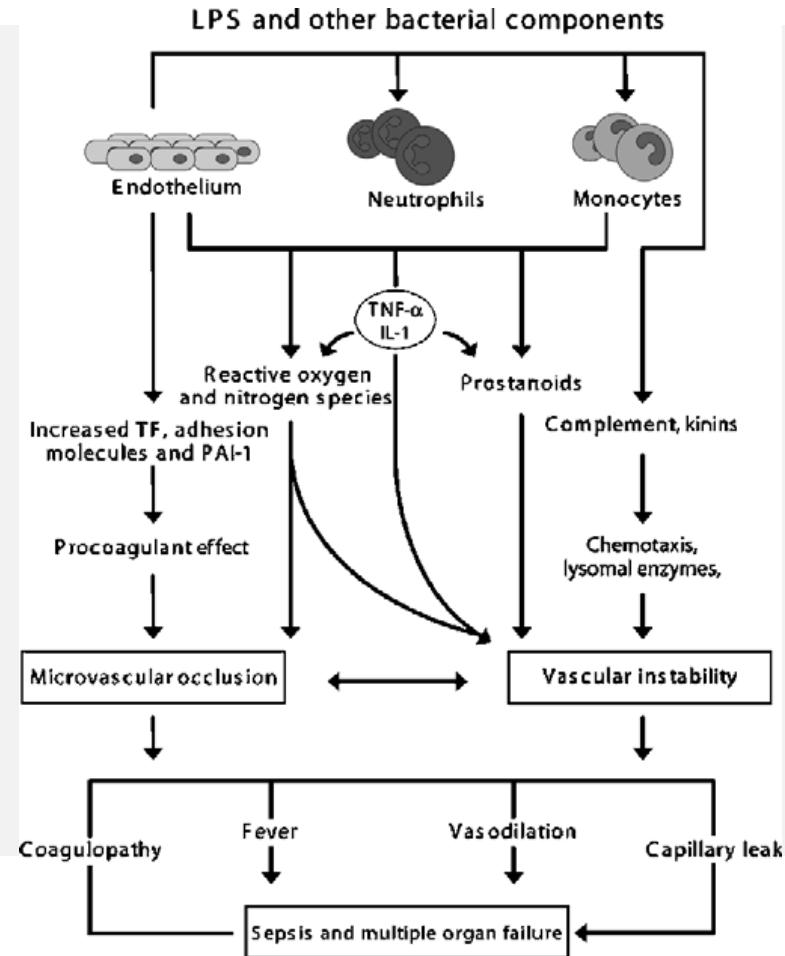
- Liberar células y moléculas que supriman la infección.
 - Macrófagos, neutrófilos y linfocitos.
 - Péptidos antimicrobiales, citoquinas, quemoquinas, prostaglandinas, leucotrienos, complemento.
- Barrera física.
- Reparación de tejido con injuria.





Citoquinas y Quemoquinas

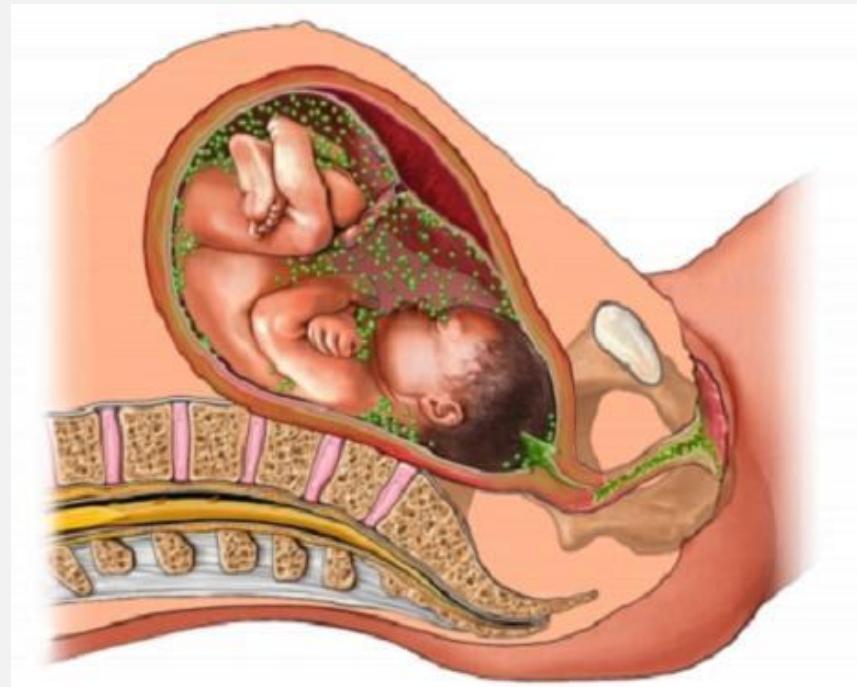
- Pequeños péptidos o glicoproteínas solubles.
- Comunicación intercelular.
- Producidas por leucocitos y células epiteliales.
- Control de la respuesta inflamatoria.
- Interferones, Interleuquinas, Factor de Necrosis Tumoral (TNF), Factores de crecimiento transformantes, Factores de crecimiento hematopoyéticos y Quemoquinas





Proceso Fisiopatológico

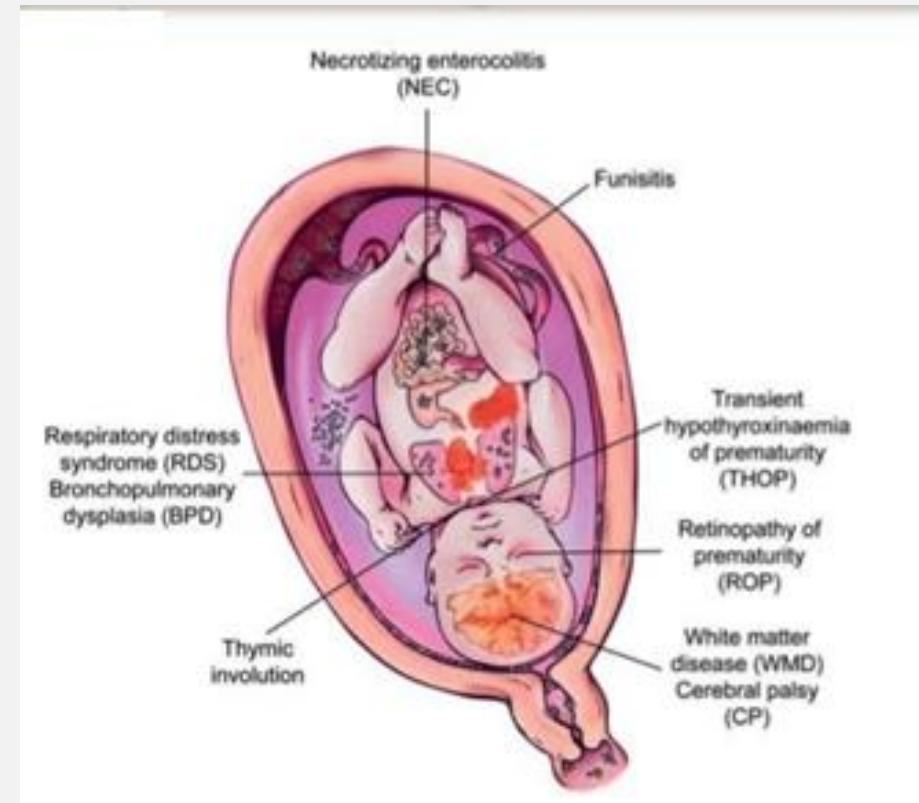
- Microorganismos en decidua.
- Estimulación de reacción inflamatoria local.
- Producción de citoquinas proinflamatorias y mediadores inflamatorios.
- Ingreso a cavidad amniótica mediante membranas intactas.
- FIRS
- Parto prematuro (PG) y RPM (MMP's).





FIRS

- Diagnóstico prenatal
 - Concentraciones IL-6 en plasma fetal >11pg/ml.
 - PCR elevada.
- Diagnóstico postnatal
 - Funisitis y vasculitis coriónica.
- Consecuencias postnatales
 - SDR
 - Neumonía
 - Sepsis
 - Displasia broncopulmonar
 - Hemorragia intraventricular
 - Leucomalacia periventricular
 - Enterocolitis necrotizante.





Compromiso orgánico fetal

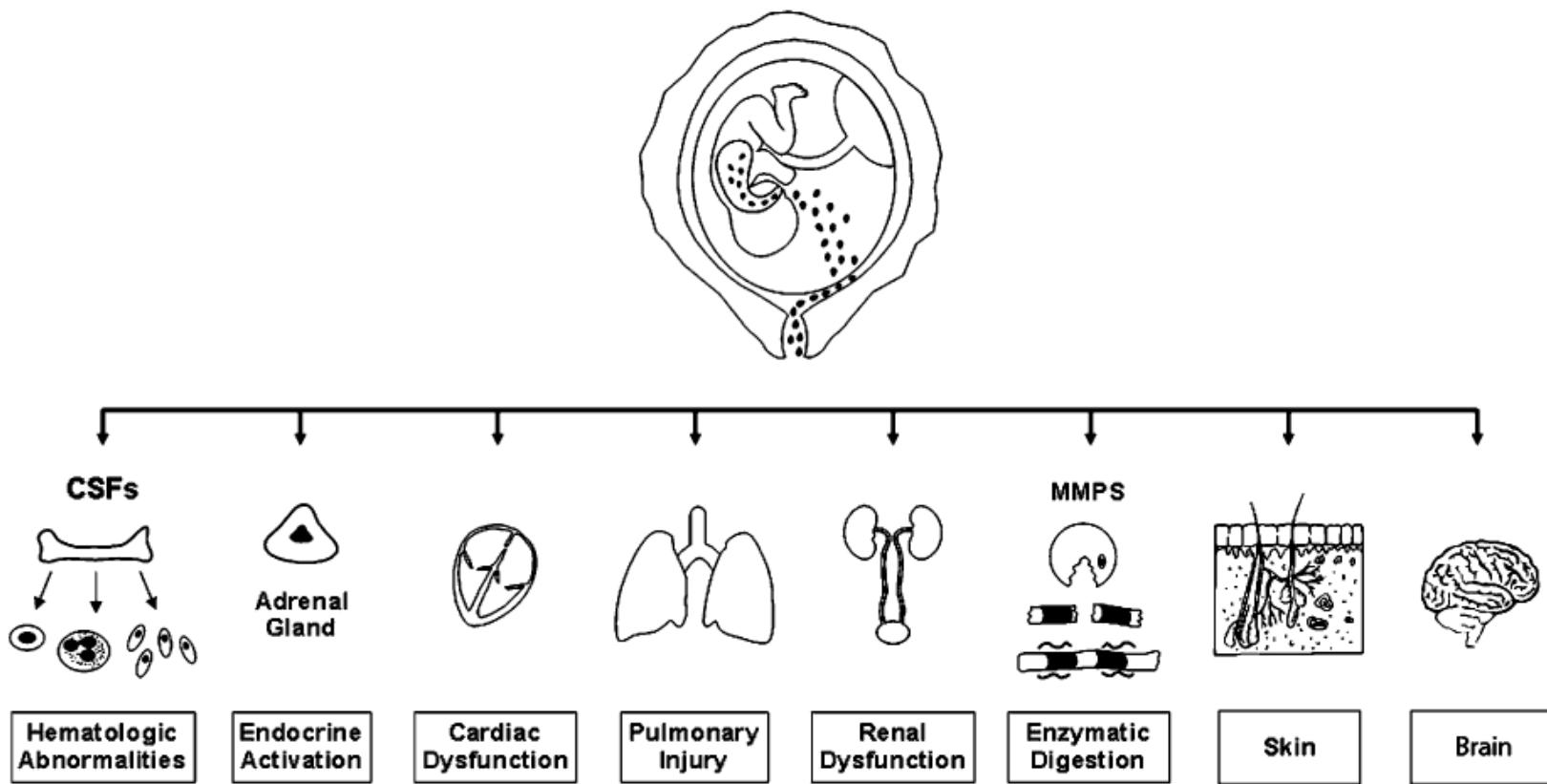




TABLE 2

Summary of the sonographic approach to the multiorgan changes in fetuses at high risk for the development of FIRS, compared with normal fetuses

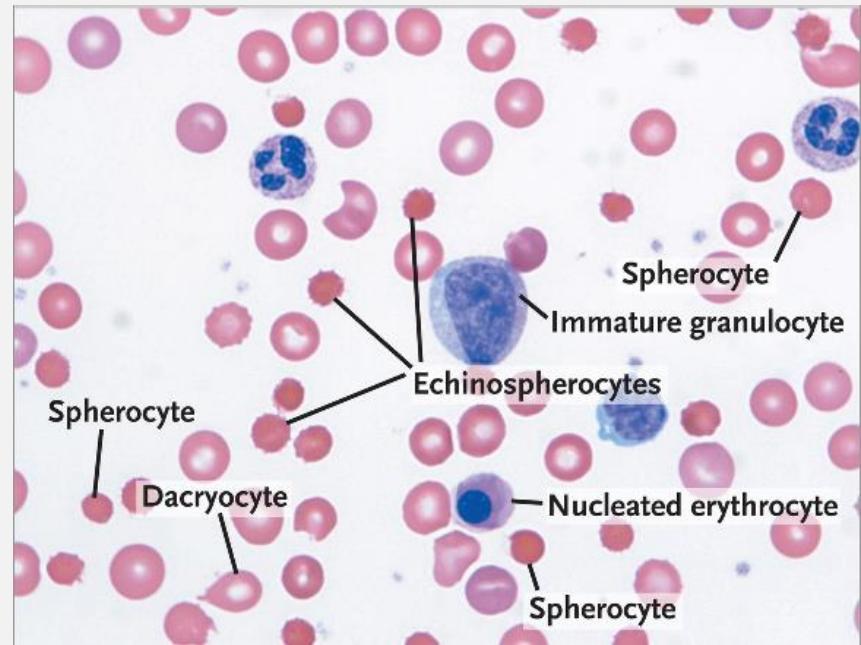
Fetal organ	Parameter evaluated	Type of alteration	Physiopathological hypothesis
Heart	E/A ratio	Higher E/A	Increase in left ventricular compliance as a protective effect to avoid brain ischemia in utero, when ventricular stroke volume and cardiac output cannot be maintained. Unclear mechanism regarding the altered compliance in the right ventricle
	Velocity time integral	Higher velocity time integral	
	Tei index	Increased Tei index	Left ventricular dysfunction due to altered (increased) cerebral artery resistance to impede the arrival of oxygen and protect against endotoxin, leading to flow decrease and decreased ejection time
	Strain imaging	Inverted and positive peak systolic strain and strain rate	Increased ventricular relaxation associated with microbial invasion of the amniotic cavity, leading to paradoxical myocardial movements with longitudinal expansion in systole
Thymus	Thymus volume	Decreased volume	Corticomedullary decreased ratio accompanied by a shift to a proinflammatory microenvironment and lymphocyte migration toward affected organs, or a mechanism of thymocyte apoptosis
Spleen	Splenic vein flow pattern	Pulsatile flow pattern	Fetal venous system changes transmitted through the main portal vein/changes in vessel compliance
Adrenal gland	Gland volume	Increased volume	Increased hormonal production in the central zone of the fetal adrenal gland (fetal zone)
Kidney	Amniotic fluid volume	Oligohydramnios	Decreased fetal urine production due to redistribution of blood flow away from kidneys as part of the host response to microbial products

Mastrolia. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? Am J Obstet Gynecol 2016.



Sistema Hematopoyético

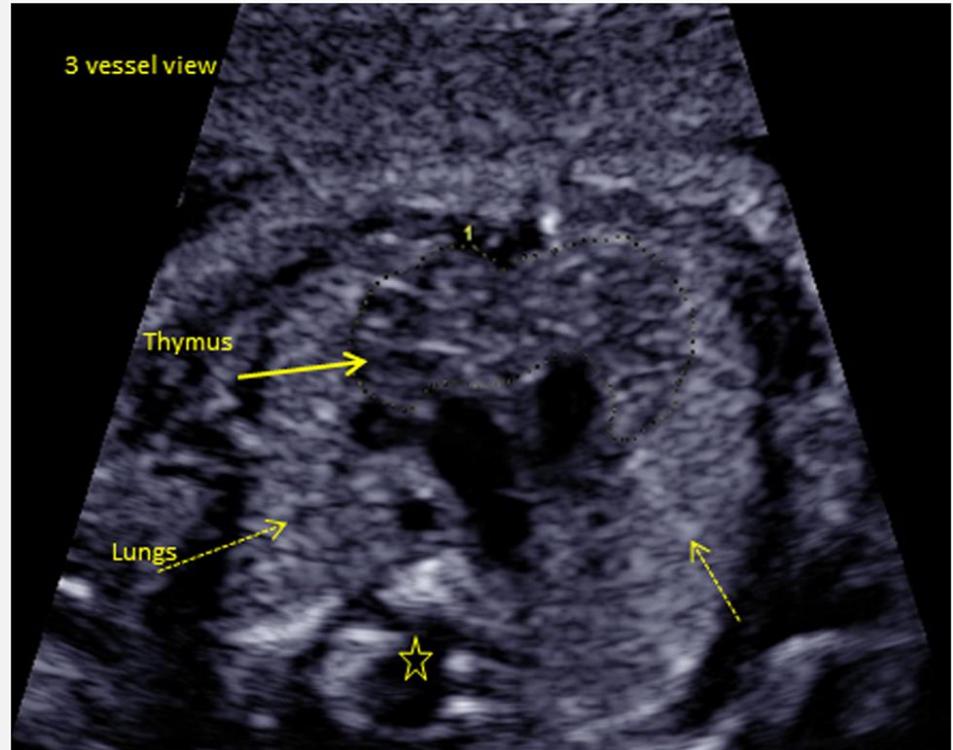
- Neutrofilia (>p95).
- Factor estimulante de colonias de granulocitos.
- Eritrocitos nucleados.





Timo Fetal

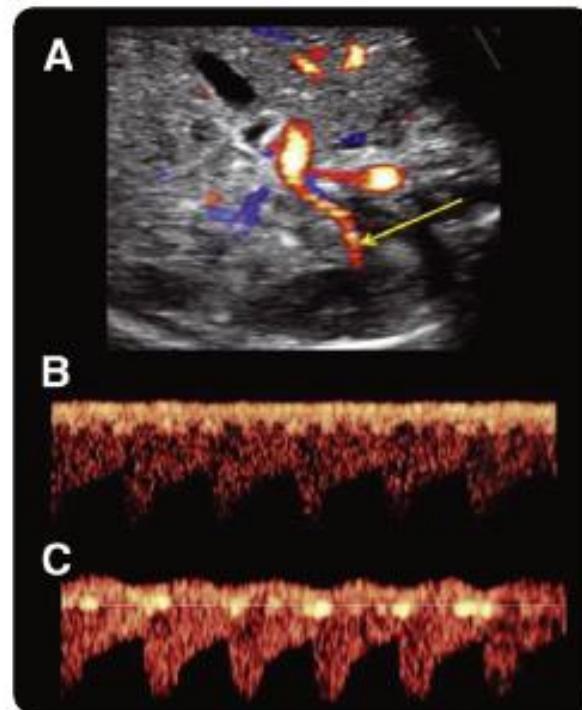
- Involución timo (perímetro o diámetro transverso <p5).
- Apoptosis de tejido linfoide inducida por glucocorticoides y efecto de citoquinas.
- Migración de linfocitos.
- S: 100% - E: 73% - VPP: 55% y VPN: 100% para sepsis neonatal.





Bazo Fetal

- Depleción de linfocitos B y T.
- Doppler de vena esplénica: continuo vs pulsátil.
- S: 47% - E: 96% - VPP: 96% - VPN: 50% predicción corioamnionitis.



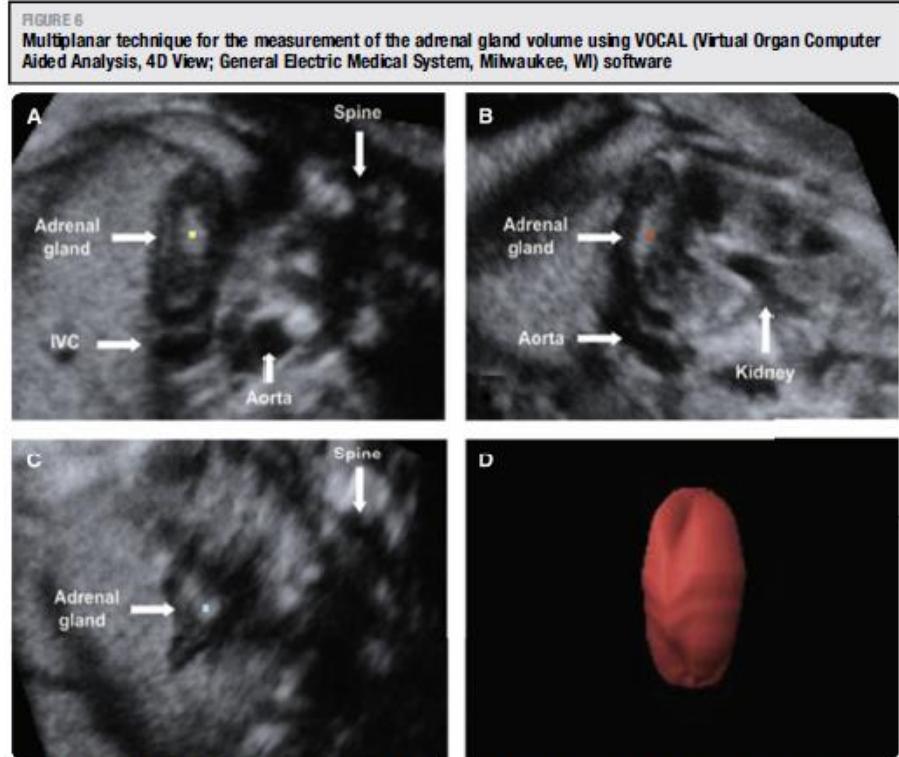
Arrow indicates site of measurement of flow patterns (a) with continuous (b) and pulsatile waveforms (c). A color version of this figure is available online. From Musilova et al.⁴⁶

Mastrolia. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? *Am J Obstet Gynecol* 2016.



Glándulas Suprarrenales

- Crecimiento glandular (zona fetal).
- Cortisol/DHEAS.
- Cortisol elevado y DHEAS normal.
- Correlación tamaño glandular (2D/3D) con parto prematuro.

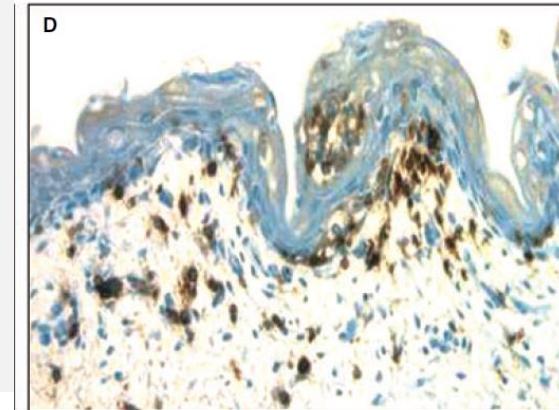
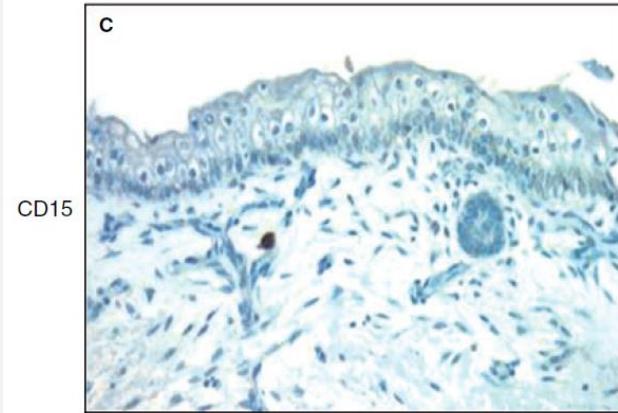


The fetal adrenal gland volume is obtained by scrolling through the transverse plane. Parallel slices were identified at different parts of the adrenal gland volume. Each slice was marked manually around the limit between adrenal gland and the surrounding tissues. From Turan et al.³¹
A. Transverse plane. B. Sagittal plane. C. Coronal plane. D. Three-dimensional ultrasound model for the adrenal gland volume obtained with the use of VOCAL. The adrenal gland, kidney, aorta, inferior vena cava (IVC), and spine are marked by arrows.
Mastrolia. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2016.



Piel Fetal

- Dermatitis fetal.
- Expresión de TLR-2
- Expresión de neutrófilos
CD15+





Riñones Fetales

- ILA < 5cm → IL-6, IL-1B, TNF-a y corioamnionitis clínica.
- Redistribución de flujo fetal.



Figura 3. Imagen sonográfica de la medición del bolsillo vertical mayor de líquido amniótico (BVM).



Corazón fetal

- Alta compliance VI.
- Depresión miocárdica.
- Mayor relación lleno diastólico / contracción auricular en ambos ventrículos.
- Mayor relación lleno diastólico / velocidad contracción auricular en VI.

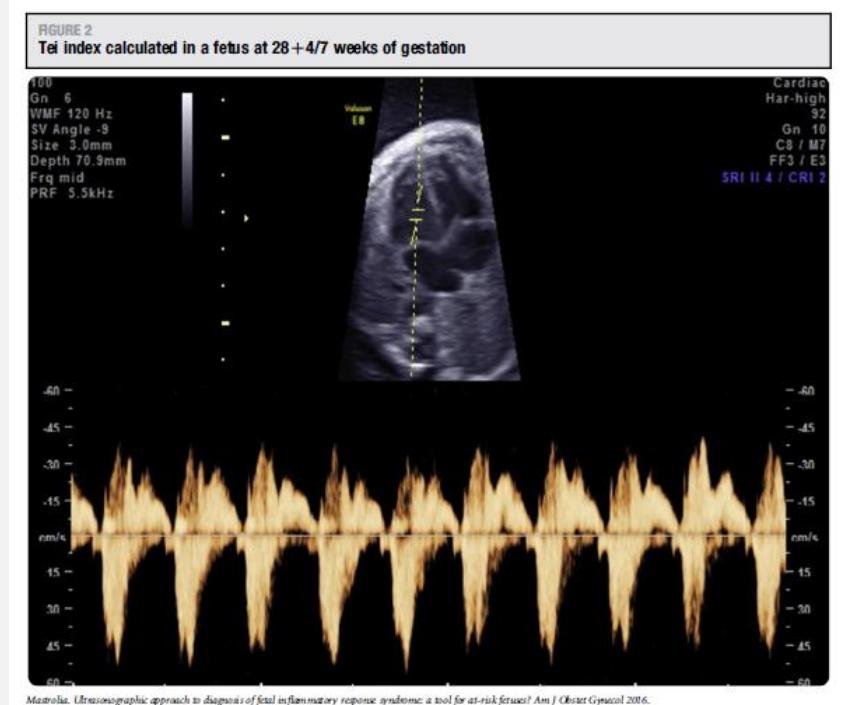
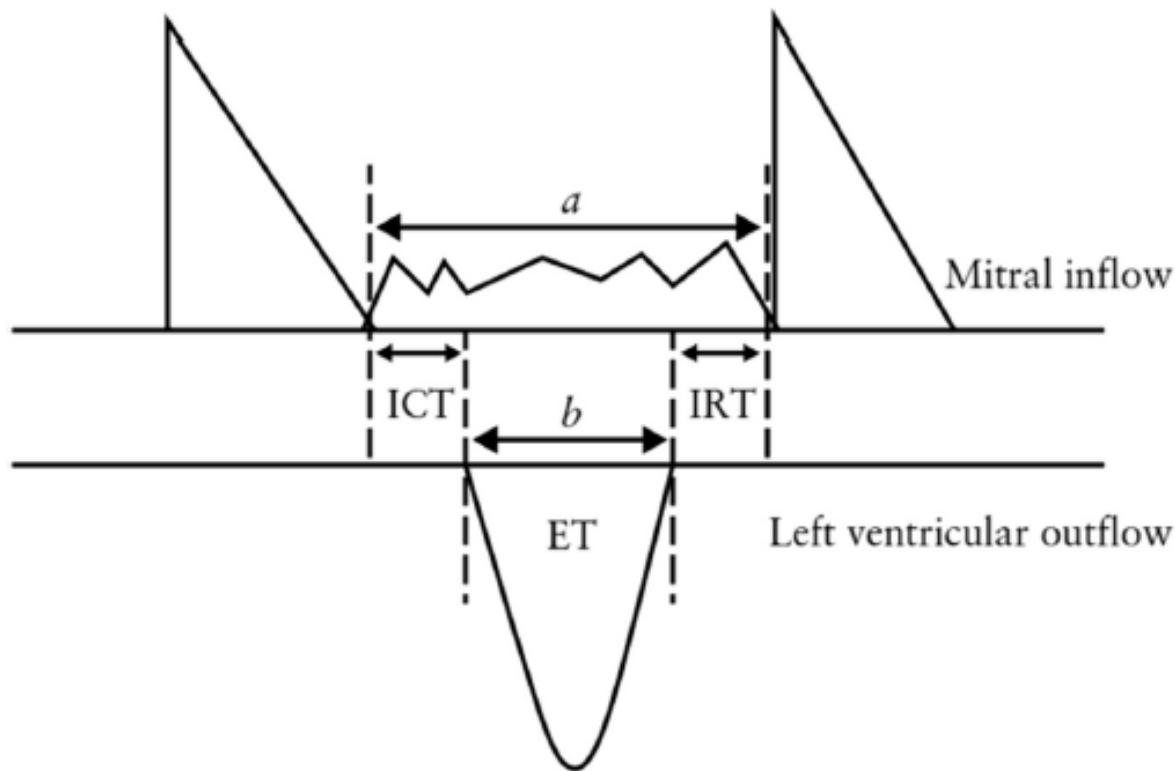




FIGURE 1

Diagram of Doppler waveform representing the calculation of the left ventricular Tei index and the time intervals used



$$\text{Tei index} = \frac{(\text{ICT} + \text{IRT})}{\text{ET}} = \frac{(a - b)}{b}$$

Interval a extends from the cessation to the onset of mitral inflow and includes the isovolumetric contraction time (ICT), the ejection time (ET or interval b , the duration of left ventricular outflow), and the isovolumetric relaxation time (IRT). The Tei index is equal to $(\text{ICT} + \text{IRT})/\text{ET}$ or $(a-b)/b$. Adapted with permission from Pellet et al.⁶¹

Mastrolia. Ultrasonographic approach to diagnosis of fetal inflammatory response syndrome: a tool for at-risk fetuses? Am J Obstet Gynecol 2016.



Corazón fetal

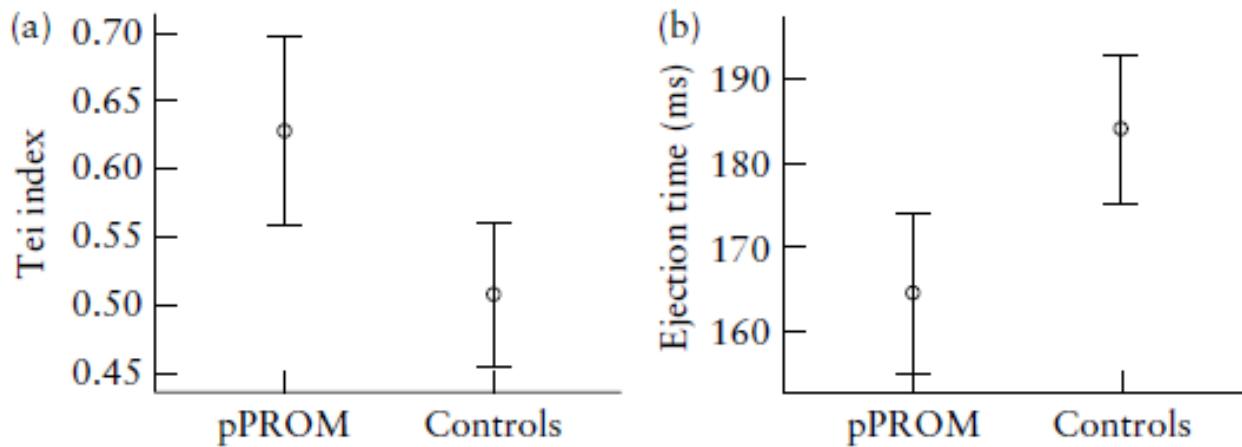
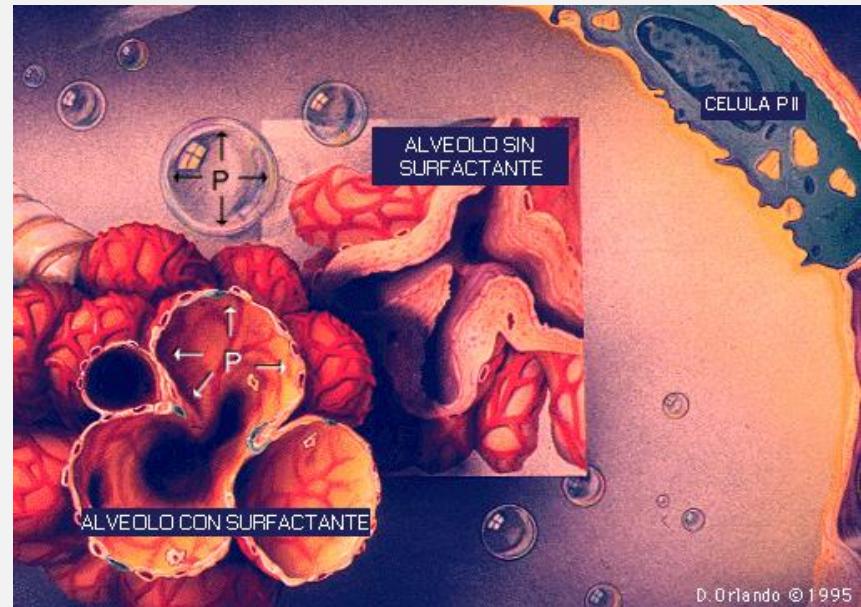


Figure 2 Left ventricular Tei index (a) and ejection time (b) values (showing mean and 95% CIs) of patients with preterm premature rupture of membranes (pPROM) and controls.



Pulmón Fetal

- Inducción de madurez pulmonar fetal (aumento de mRNA, expresión de proteínas A y B del surfactante y lípidos del surfactante).
- Exposición crónica a mediadores pro-inflamatorios → cambios en el desarrollo pulmonar → disminución del número de alveolos y aumento en su tamaño y grosor.

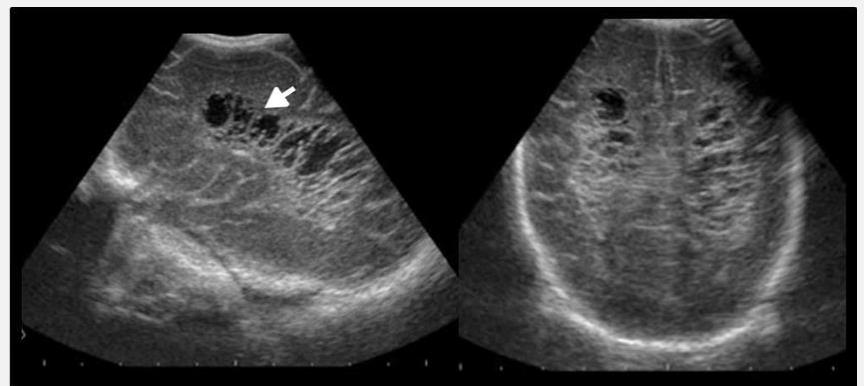


D. Orlando © 1995



Cerebro fetal

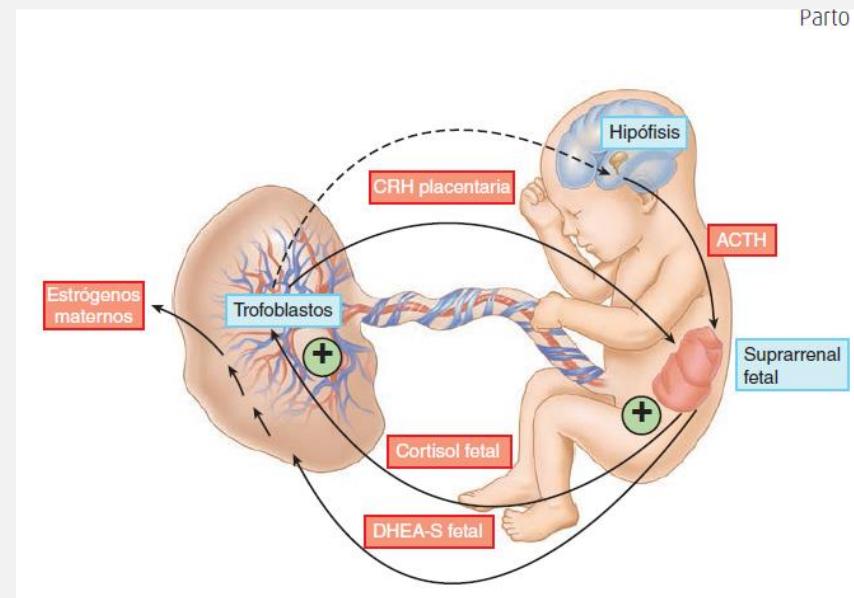
- TNF-a participa en el patogénesis de la Leucomalacia Periventricular.
- Inducción de hipotensión fetal e isquemia cerebral.
- Estimulación de producción y liberación de factores de tejido que activan sistema hemostático y contribuye a la coagulación y necrosis de materia blanca.
- Inducción del factor liberador activante de plaquetas, que actúa como detergente de membranas, causando daño cerebral directo.
- Efecto citotóxico directo de TNF-a en oligodendrocitos y mielina.



Objetivo de respuesta inflamatoria fetal



- Rol activo fetal en la inducción del parto, secretando citoquinas para señalizar el inicio del trabajo de parto y expulsión del ambiente hostil intrauterino.
- Inflamación sistémica en ausencia de parto cuando el proceso inflamatorio no involucra a las membranas y decidua (como en infecciones virales hematógenas o aloinmunización).





Consecuencias Postnatales

TABLE 4

Regression analysis of risk factors for the primary outcome parameters

Outcome parameter	R ²	Predicted correctly	Predictors	OR (95% CI)	P value	P value for interaction term ^a
Adverse neonatal outcome	.390	79.9%	GA	1.2 (1.0–1.4)	.027	
			Severe birth asphyxia	3.8 (0.9–16.9)	.076	
			FIRS	5.8 (2.5–13.8)	< .001	.839
BPD	.892	97.6%	GA	11.1 (2.0–62.6)	.006	.976
IVH	.419	92.5%	GA	1.3 (1.0–1.6)	.091	
			Multiple birth	4.3 (0.8–22.4)	.082	
			Severe birth asphyxia	5.0 (0.8–32.3)	.090	
			FIRS	7.7 (1.8–32.9)	.006	.158
PVL	.119	92.6%	GA	1.3 (1.0–1.5)	.017	.392
EOS	.532	90.2%	GA	1.31 (1.08–1.59)	.007	
			IRDS	4.81 (1.13–20.51)	.034	
			FIRS	10.26 (2.95–35.68)	< .001	.414
LOS	.473	96.0%	GA	2.0 (1.2–3.3)	.006	.695
			Multiple birth	6.7 (0.8–56.8)	.081	

Regression analysis with the primary outcome parameters as dependent variables and antenatal factors and variables with significant association in the bivariate analysis as predictor variables. Model fit is described with Nagelkerke's R² and percentage predicted correctly. Only predictors with P < .1 are reported.

BPD, bronchopulmonary dysplasia; CI, confidence interval; EOS, early-onset sepsis; FIRS, fetal inflammatory response syndrome; GA, gestational age; IRDS, idiopathic respiratory distress syndrome; IVH, intraventricular hemorrhage; LOS, late-onset sepsis; OR, odds ratio; PVL, periventricular leukomalacia.

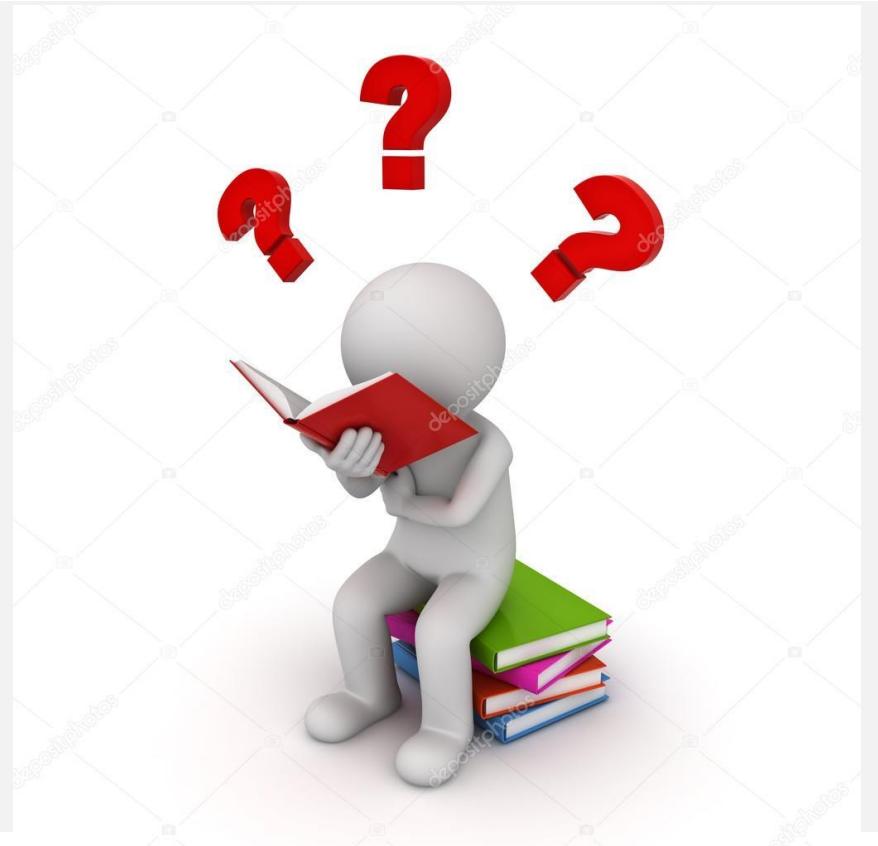
^a Interaction term between FIRS and GA.

Hofer, FIRS and neonatal morbidity and mortality. *Am J Obstet Gynecol* 2013.



Manejo de FIRS

- Parto.
- Tratamiento antibiótico.
- Administración de agentes que regulen respuesta inflamatoria.
- Balance entre riesgos de prematuridad e infección intrauterina.



CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Síndrome de Respuesta Inflamatoria Fetal

Dra. Andrea Romero Ibaceta

Becada Ginecología y Obstetricia
UdeC

