
Un neonato prematuro con PPROM e oligoaminos

Marika Cicchese, Marida Giordano, Camilla Gizzi

UOC di Neonatologia e TIN

Ospedale “Fatebenefratelli” – Isola Tiberina

Roma

Anamnesi gravidica


- I gravidanza insorta fisiologicamente
- Amniocentesi: 46 XY, cariotipo maschile normale
- Decorso, controlli ecografici e LA nella norma fino alla 21 settimana → PROM
- Ospedalizzazione, riposo a letto e antibioticoterapia
- Controlli ecografici seriat per valutazione AFI (valore medio 4.6 ± 0.5), benessere e accrescimento fetale
- Controlli ematici per valutazione dei segni di infezione (WBC count e PCR)
- 1 ciclo di cortisone alla 24[^] settimana
- Tamponi vaginali seriat, 7 giorni prima del parto pos. per *Enterococcus Faecalis*
- TC alla 28 sett + 5 giorni per oligoamnios (AFI = 3), IUGR ePPROM e PP
- PLACENTA → esame istologico: corionamnionite esame colturale: negativo

Assistenza in Sala Parto

- Rottura delle membrane per 56 giorni
- Presentazione podalica variante natiche
- Peso 1050 g^(25°), lung 37cm^(25°), cc 25.5 cm^(10°-25°)
- Apgar al 1' 4 - al 5' intubato
- Somministrata 1^a dose di surfattante (Curosurf 100 mg/kg) con lieve miglioramento della SpO₂
- Trasferito in TIN con FiO₂ 1 e SpO₂ 85%-88%



Ricovero in TIN

- All'ingresso in TIN si ventila in modalità A/C con i seguenti parametri
Ti = 0.3 sec, PIP 21 cmH₂O per ottenere un Vt di 4 ml/kg, PEEP 4 cmH₂O
MAP 9.5 cmH₂O e FiO₂ 1 → SpO₂ 80% e OI 27
 - EGA venoso centrale all'ingresso: pH 7.13, PaO₂ 35 mmHg, PaCO₂ 72 mmHg, HCO₃⁻ 20 mM/L, EB - 6,3 mM/L
 - Vista la gravità del quadro respiratorio e l'ipercapnia, l'assistenza ventilatoria viene modificata con modalità HFOV (Respiratore Babylog 8000) con i seguenti parametri: MAP 11 cmH₂O, ampiezza (= ΔP) 100%, Hz 9 e FiO₂ 0.9 → SpO₂ 88% e OI 20
 - Avvia infusione di Fentanest a 1 γ/kg/h
 - Si effettua Rx torace di controllo 
-

Rx torace



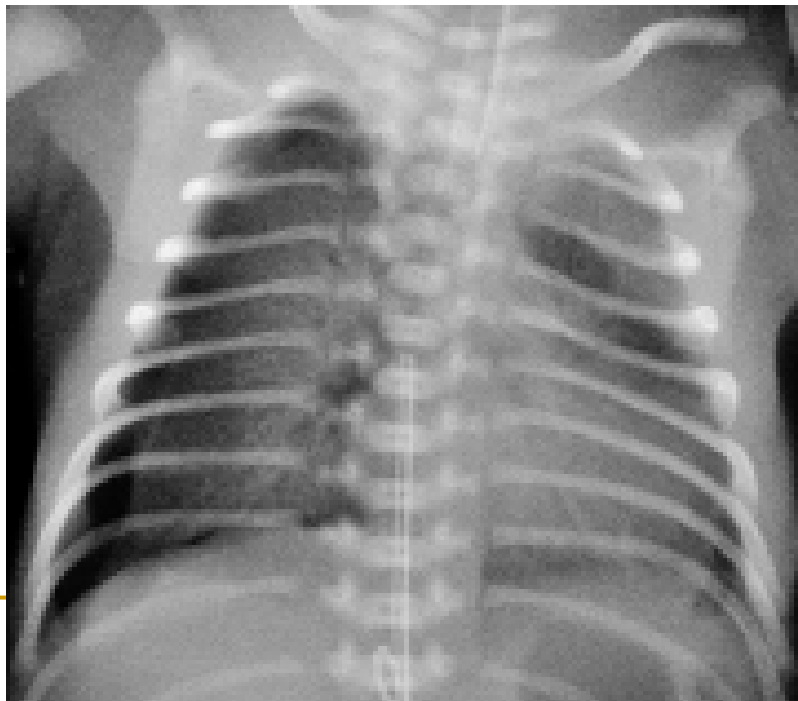
- Non evidenza radiografica di ipoplasia polmonare
- Aia cardiaca aumentata di volume
- Si solleva il tubo tracheale di 1 cm
- Si sfilta il catetere ombelicale di 3 cm

Ricovero in TIN

- a 4 ore di vita, per il persistere della desaturazione nonostante MAP 13 cmH₂O (SpO₂ ≅ 80% con FiO₂ 1) e sulla base della storia clinica di PPRROM, si avvia terapia inalatoria con NO a 20 ppm → miglioramento della SpO₂ fino a 92% con FiO₂ 0.50 dopo 5 ore



- Esame ecocardiografico (1 ora dopo l'inizio del NO): rigurgito tricuspidalico, pressione stimata in AP = 50 mmHg, appiattimento del setto interventricolare e shunt bidirezionale sul FO e sul DA
- PAS/PAM = 45/26 → avvia infusione di dopamina e dobutamina a 5 μ /kg/min
- A 6 ore di vita (HFOV, FiO₂ 0.5 e MAP 11 cmH₂O) crisi di desaturazione, penetrazione d'aria ridotta a destra → Rx torace



2^a- 3^a giornata di vita

- Si drena il PNX con rapido miglioramento dei parametri respiratori, continua HFOV con FiO₂ 0.55
 - EGA di controllo: pH 7.27, PaO₂ 56 mmHg, PaCO₂ 50 mmHg, HCO₃⁻ 23 mM/L, EB -4.2 mM/L
 - Si somministra una 2^a dose di surfattante a distanza di 12 ore dalla prima per FiO₂ 0.50 con scarsa risposta clinica
 - Dopo circa 24 ore di stabilità clinica il bambino presenta progressivo peggioramento delle condizioni generali con aumento della FiO₂ fino a 0.9
 - Controllo Rx mostra rifornimento della falda di PNX
-



- Poiché il tubo di drenaggio è in sede e basculante si sospetta fistola broncopleurica
- Si applica una pressione negativa al drenaggio toracico con progressiva riduzione della FiO_2 fino a 0.35
- esegue Rx di controllo

Dopo applicazione di pressione
negativa – 5 cmH₂O



Decorso respiratorio

- Aspirazione continua sospesa dopo 5 giorni, drenaggio rimosso in 7^a giornata di vita
 - HFOV per 72 ore
 - A/C fino alla 6^a giornata di vita
 - NO iniziale 20 ppm poi gradualmente ridotto e sospeso in 5^a giornata di vita
 - Nasocannule in modalità nSIPPV/CPAP fino alla 47^a giornata di vita (FiO₂ max 0.55)
 - Ha assunto caffeina dalla 8^a alla 35^a giornata di vita
 - O₂ dip a 28 giorni ed a 36 sett. di età postconcezionale
 - O₂ sospeso alla 41^a sett. di età postconcezionale
-

Decorso clinico

Il decorso clinico è stato complicato da:

- Iperglicemia nelle prime 5 giornate di vita trattata con boli di insulina
 - PDA diagnosticato in 3^a giornata di vita trattato con un ciclo di PEDEA
 - Iponatremia trattata con supplementazione di NaCl nella prima settimana di vita ed alla 34^a sett di epc
 - DBP trattata con 2 cicli di Bentelan (0,1 mg/kg per 5 giorni) alla 33^a e 34^a sett. di epc poiché ancora in NCPAP (1° ciclo FiO₂ da 0.35 a 0.25, 2° ciclo sospese nasocannule)
 - Anemia della prematurità trattata con infusione di EC e terapia specifica
 - Visita oculistica: fundus oculi normale
-

Esami ecoencefalografici

- Ingresso: lieve iperecogenicità periventricolare; dilatazione posteriore del VL destro; cervelletto e plessi nella norma
- A 7 giorni: ampio cavo del setto; ecogenicità periventricolare nella norma; lieve dilatazione posteriore
- A 20 giorni: iperecogenicità subependimale sinistra
- A 43 giorni: VVLL nella norma, lieve iperecogenicità periventricolare; cervelletto e plessi nella norma
- Alla dimissione: sistema ventricolare, cervelletto e plessi nella norma

Follow-up

Dimesso alla 42^a sett di epc, età attuale 24 mesi

- Normale sviluppo neurocomportamentale
 - Accrescimento staturò-ponderale: altezza 85 cm ^(25°) peso 10 kg ^(3°)
circonferenza cranica 47 cm ^(10°)
 - 1 episodio di “bronchite asmatica” trattata con macrolidi e aerosolterapia a 11 mesi
-

Dalla letteratura...

- PPROM, oligoamnios e polmone
 - NO e prematurità
 - NO e prevenzione della DBP
 - NO e prevenzione del danno cerebrale
 - HFOV e prematurità
 - Fistola bronco-pleurica
 - Steroidi postnatali per il trattamento della DBP
-

PPROM, oligoamnios e polmone

- In campioni autoptici di neonati nati dopo 14 gg di PROM e su animali da esperimento è stato osservato che l'oligoamnios determina modificazioni strutturali del polmone (Tibeault 1997 - Kittermann, 2002 - Suzuki, 2005) ed in particolare :
 - riduzione del numero degli alveoli
 - alterazione della produzione e differenziazione degli pneumociti di tipo 1 e 2
 - aumento delle cellule muscolari lisce perivasali con riduzione dell'area cross sezionale del letto vascolare polmonare
- Sono numerose le segnalazioni in letteratura che i nati da oligoamnios prolungato hanno una componente di ipertensione polmonare che è sensibile al NO (Pellowski, 1995 - Geary, 2002 - Uga, 2004 - Chock, 2009)
- Il NO, oltre ad essere un vasodilatatore polmonare selettivo, riduce l'infiammazione polmonare e l'accumulo di neutrofili (Kinsella, 1997), ripristina i depositi endogeni di NO consumati dalle citochine proinfiammatorie (Ziesche, 1996 - Verma, 2002), limita le modificazioni strutturali del letto vascolare polmonare ed aumenta il numero degli alveoli (Roberts, 2000 - Bland, 2005),

Prematurità e iNO

- L'RDS della prematurità può essere complicata da ipertensione polmonare persistente, evidenziata clinicamente da una inadeguata risposta al surfattante (Walther, 2002)
 - L'ipertensione polmonare nel neonato prematuro è raramente in grado di generare un'inversione dello shunt attraverso il DA, quindi il profilo emodinamico differisce dal neonato a termine (Barrington, 2007)
 - Se l'iNO riduce la necessità di supporto ventilatorio, potrebbe contribuire a ridurre l'incidenza di DBP
 - Il NO può interferire con l'aggregazione piastrinica aumentando il contenuto del cGMP all'interno delle piastrine che passano attraverso il polmone (Samama, 1995) → rischio di IVH
 - I neonati prematuri che non rispondono al trattamento convenzionale, inclusi HFOV e surfattante, migliorano l'ossigenazione (Abman 1993 - Peliowski, 1995 - Van Meurs 1997). In questi reports erano frequenti mortalità e IVH
 - Non ci sono differenze di risposta significative per dosaggi di 5 o 20 ppm (Skimming, 1997)
-

Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants

(Barrington, Cochrane review 2007)

Objectives

To determine the effect of treatment with inhaled nitric oxide (iNO) on oxygenation and the rates of death, bronchopulmonary dysplasia, intraventricular haemorrhage or other serious brain injury, and adverse long term neurodevelopmental outcome in preterm newborn infants who have hypoxic respiratory failure

Methods

10 RCTs were included

Because of variations in eligibility criteria infants included were divided in:

- 1) infants treated in the first three days because of defects in oxygenation (6 trials)
- 2) infants routinely treated with iNO after intubation (2 trials)
- 3) infants treated at a later age (after three days of age) because of an elevated risk for BPD (2 trials)

Results

- 1) significant reduction in ventilator days among iNO survivors (1 study, Kinsella 1999), trend to an increased incidence of severe IVH and in severe IVH or PVL
 - 2) reduction in death or BPD barely significant, trend to a decrease in severe IVH or PVL, a significant reduction at two years corrected age in the frequency of a composite outcome of neurodevelopmental disability (1 study, Schreiber 2003)
 - 3) no significant differences
-

Reviewers' conclusions

Very sick preterm infants who meet the criteria for poor oxygenation: in view of these findings, iNO should not be routinely used for preterm infants as a rescue therapy in cases of hypoxic respiratory failure.

Ventilated preterm infants who are not severely ill, but nevertheless are at risk for serious brain injury or BPD: the early routine use of iNO holds promise. With only a single study reporting longer term neurodevelopmental outcomes, caution is suggested before more widespread implementation of this use. Clear criteria for treatment in this population does not currently exist.

Infants who are at risk of BPD: in view of the lack of statistically significant benefit and of long term follow-up from the later use of iNO in, its use in this clinical situation cannot be recommended at present.

Criteria per l'uso profilattico di NO nel neonato prematuro

Schreiber 2003, Single centre trial

infants <34 weeks, <72 hours of age intubated and ventilated for RDS and BW < 2000 g → iNO starting at 10 ppm for 1 day, then 5 ppm for 6 days thereafter weaned by 1 ppm, stopped if extubated

Kinsella 2006, Multicenter trial

preterm infants < 34 wks, respiratory failure needing assisted ventilation in first 48 hours → iNO at 5 ppm for 21 days or until extubation

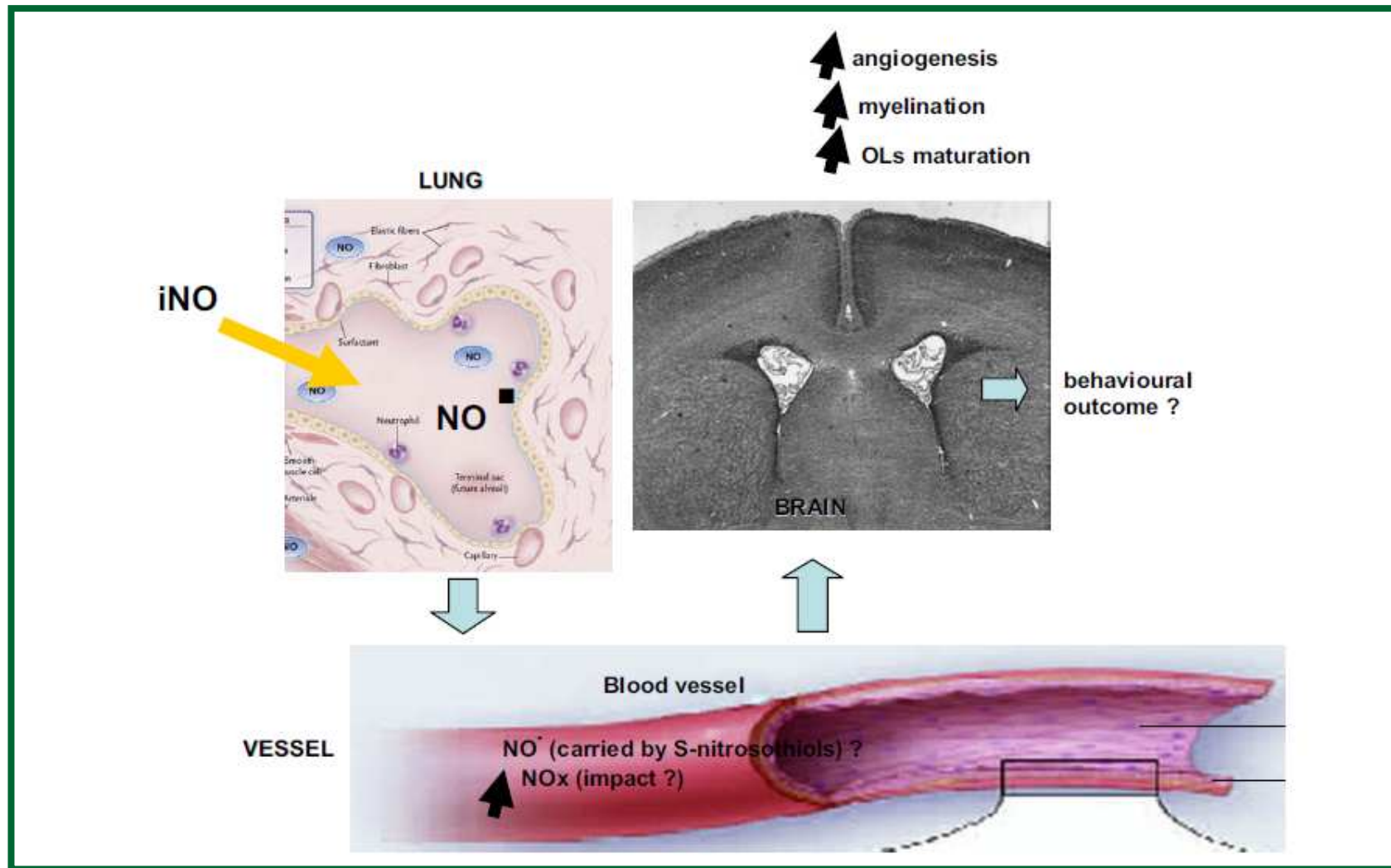
NO e DBP

- negli ultimi anni si è osservato un radicale mutamento delle indicazioni del NO, da vasodilatatore selettivo del letto vascolare polmonare a rimodellatore della vascolarizzazione polmonare e della alveolarizzazione
- è stata infatti formulata una “ipotesi vascolare” per la BPD → l’inibizione della crescita del letto vascolare polmonare altera l’alveolarizzazione
- questa osservazione suggerisce la necessità una comunicazione epitelio-endotelio per il normale sviluppo del polmone , mediata dal VEGF (vascular endothelial growth factor)
- i meccanismi attraverso i quali l’alterata espressione del VEGF inibisce la crescita vascolare e l’alveolarizzazione sono in parte mediati dal NO
- finestra terapeutica, dosaggio e durata della terapia devono essere ancora individuate

Mercier, 2009

NO e sviluppo cerebrale

- per molti anni si è temuto che il NO potesse aumentare l'incidenza di IVH nei neonati prematuri
- in caso di danno cerebrale l'attività della NOS aumenta e il NO viene prodotto in eccesso
- tuttavia il NO ha allo stesso tempo ruolo neurotossico e neuroprotettivo probabilmente in funzione dello stato redox intracellulare
- la protezione conferita al cervello ischemico dal NO è probabilmente legata alla vasodilatazione che migliora il flusso ematico cerebrale e impedisce la formazione di microtrombi e attraverso un effetto angiogenetico



possibile ruolo del NO nello sviluppo polmonare e cerebrale

‘European Nitric Oxide (EUNO)’ multicentre clinical trial (Mercier, 2009)

Aim: To evaluate ‘the effects of inhaled nitric oxide on the development of chronic lung disease in preterm infants’,

Patients: only inborn infants divided into two subgroups by GA [24+0 – 25+6] and [26+0 –28+6] who required either surfactant within 24 h of life or CPAP ($\text{FiO}_2 > 0.30$ on a mean airway pressure >4 cmH₂O) within 24 h of life to maintain $\text{SpO}_2 > 85\%$ → up to 21 days

Outcomes: alive without BPD and, moreover, long-term neurological and pulmonary follow-up until the age of 7 years.

Preliminary data: Success (alive without BPD) was observed in 108/205 (51.9%) of control infants and 278/390 (70.4%) of treated infants

Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants

Filip Cools¹, David J Henderson-Smart², Martin Offringa³, Lisa M Askie⁴
Cochrane Review, 2009

includi 17 RCTs

Authors' conclusions

There is no clear evidence that elective HFOV offers important advantages over CV when used as the initial ventilation strategy to treat preterm infants with acute pulmonary dysfunction. There may be a small reduction in the rate of CLD with HFOV use, but the evidence is weakened by the inconsistency of this effect across trials and the overall borderline significance. Future trials on elective HFOV should target those infants who are at most risk of CLD (extremely preterm infants), compare different strategies for generating HFOV and CV, and report important long-term neurodevelopmental outcomes.

Fistola bronco-pleurica

- Deve essere sospettata quando, malgrado l'inserimento di un drenaggio per il trattamento di un PNX, il polmone non torna a parete e vi è un continuo rifornimento di aria nella valvola ad acqua
- L'assistenza ventilatoria, soprattutto nei pazienti con ridotta compliance, può essere problematica, poiché la continua fuoriuscita dei gas respiratori attraverso il tubo di drenaggio non consente un'adeguata ventilazione alveolare ed il tentativo di compensare aumentando flussi e pressioni ritarda la chiusura della breccia
- Il trattamento prevede l'applicazione di una lieve aspirazione continua (tra -5 e -10 cmH₂O)
- Se questo accorgimento non è sufficiente si deve ricorrere all'intubazione selettiva



Steroidi postnatali

Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants

Henry L Halliday, Richard A Ehrenkranz, Lex W Doyle – Cochrane review, 2008

19 RCTs → desametasone

Authors' conclusions

This review of postnatal corticosteroid treatment for CLD initiated after seven days of age suggests that late therapy may reduce neonatal mortality without significantly increasing the risk of adverse long-term neurodevelopmental outcomes. However, in some studies the surviving children have only been assessed before school age when some important neurological outcomes cannot be determined with certainty, and no study was sufficiently powered to detect increased rates of important adverse long-term neurosensory outcomes. It appears prudent to reserve the use of late corticosteroids to infants who cannot be weaned from mechanical ventilation and to minimise the dose and duration of any course of treatment

Steroidi postnatali

Early (<8 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants

Henry L Halliday – Cochrane review, 2008

Use of early corticosteroids, especially dexamethasone, to treat or prevent CLD should be curtailed until more research has been performed.



al prossimo caso!
