



Gestione della periferia retinica avascolare in bambini prematuri dopo le 45 settimane di età post concezionale

Rosanna Guagliano¹, Martina Suzani¹, Emanuela Traversa¹, Donatella Barillà¹,
Chiara Bertone¹, Giulio Ruberto¹, Anna Maffia¹, Francesca Periti¹,
Gianfranco Perotti², Paolo Emilio Bianchi¹

¹Clinica Oculistica e ²Clinica di Neonatologia, Università degli Studi di Pavia,
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Gestione della periferia retinica avascolare in bambini prematuri dopo le 45 settimane di età post concezionale

La storia naturale di una periferia retinica avascolare o della presenza di neovascolarizzazione nell'ambito di una ROP dopo le 45 settimane di età post concezionale è sconosciuta. L'insorgenza tardiva della malattia è rara e non c'è un chiaro consenso circa l'approccio terapeutico a queste forme. Gli Autori riportano la loro esperienza.

Management of avascular peripheral retina in preterms after 45 weeks of PMA

The natural history of an avascular retinal periphery or presence of neovascularization in ROP after 45 weeks of PMA is unknown. The late onset of disease is rare and there is no clear consensus regarding the treatment of these cases. The Authors report their experience.

Introduzione

La retinopatia del prematuro è una delle principali cause di cecità o ipovisione dell'infanzia; si tratta di una malattia multifattoriale la cui base patogenetica consiste in un incompleto e alterato sviluppo della rete vascolare retinica. Fino al quarto mese di vita fetale, la retina è avascolare: alla sua nutrizione provvedono i vasi embrionali ialoidei e, attraverso un meccanismo di diffusione, la circolazione corioideale. I vasi retinici originano dalla migrazione, a partire dalla sedicesima settimana di vita fetale, di cellule mesenchimali fusiformi (dette spindle cells) all'interno dello strato delle fibre nervose. Queste cellule derivano dal cono precapillare di Bergmeister, il quale circonda la parete dell'arteria ialoidea e le relative vene. Le spindle cells procedono nel tempo verso l'ora serrata, costituendo la cosiddetta avanguardia vascolare retinica, margine periferico dei capillari in via di sviluppo. La propagazione avviene in senso centrifugo fino all'ottavo mese di vita fetale, quando la rete capillare primitiva è

giunta in prossimità dell'ora serrata sul lato nasale, estendendosi però solo fino all'equatore sul lato temporale. Da ciò consegue che nel nato pretermine la vascolarizzazione retinica è incompleta, con una immaturità dei vasi e una porzione di retina avascolare tanto maggiori quanto più bassa è l'età gestazionale. Condizione essenziale affinché la normale angiogenesi retinica possa avere luogo è che il processo si verifichi in condizioni di ipossia, quale si ha fisiologicamente a livello uterino [1].

I nati pretermine (a prescindere dal fatto che siano trattati o meno con una supplementazione di O₂ per problemi respiratori) sono esposti ad elevati livelli di ossigeno fin dai più precoci stadi dello sviluppo retinico: ciò, eliminando la cosiddetta ipossia fisiologica, deprime temporaneamente la produzione di fattori angiogenetici con conseguente compromissione della crescita vascolare. Ne deriva una prima fase vaso-obliterativa dipendente dall'iperossia e osservabile nel periodo compreso tra la nascita e la 30°-32° settimana post mestruale (PMA). La seconda fase, definita proliferativa, inizia attorno alla 32°-34° settimana ed è guidata da un'aumentata liberazione di fattori di crescita in risposta alla relativa ipossia retinica che nel frattempo si è determinata [2].

Negli ultimi anni si sono intensificati gli studi sulla patogenesi della ROP e sull'individuazione di fattori angiogenetici alla base dell'abnorme vascolarizzazione che la caratterizza. Il mediatore che svolge una funzione chiave è il VEGF (Vascular Endotelial Growth Factor), prodotto dagli astrociti e dalle cellule di Muller della retina in formazione: esso stimola fisiologicamente lo sviluppo vascolare retinico durante la vita intrauterina. Nella prima fase della ROP i suoi bassi livelli favoriscono la retrazione dei capillari ematici e l'apoptosi cellulare; nella seconda fase, invece, in presenza di ipossia retinica, i suoi livelli aumentano, favorendo la migrazione e la mitosi di elementi endoteliali, aumentando la permeabilità vascolare e potenziando la produzione di collagenasi. L'inibizione del VEGF diminuisce la risposta angiogenetica all'ipossia, confermando il suo ruolo determinante nella patogenesi della ROP. Anche altri fattori di crescita sembrano avere un ruolo importante; tra questi vi è l'IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1), prodotto dalla placenta e dal liquido amniotico, la cui carenza dopo la nascita sembra condizionare l'arresto dello sviluppo vascolare retinico e il successivo sviluppo della ROP [3]. È stato dimostrato in modelli sperimentali che l'IGF-1 interviene nel modulare il ruolo che il VEGF svolge sulla sopravvivenza delle cellule endoteliali: alti livelli di IGF-1 corrispondono ad alti livelli di VEGF, con neovascolarizzazione retinica e vitreale. Anche il GH, regolando i livelli di IGF-1, sembrerebbe implicato nell'abnorme angiogenesi della ROP [4].

Fondamentale per un trattamento tempestivo e mirato della retinopatia è un controllo precoce e costante del prematuro [5], ricordando che la popolazione più a rischio di ROP include i neonati con peso alla nascita ≤ 1500 g e con età gestazionale ≤ 32 settimane. Il timing delle visite oculistiche inserite nello screening dei bambini nati prematuri è attualmente basato sulle linee guida dettate dall'American Academy of Pediatrics in associazione con l'American Academy of Ophthalmology e l'American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus su Pediatrics nel 2006. La prima visita oculistica va effettuata alla 31° settimana di età post mestruale (età gestazionale+età cronologica) nel caso di bambini nati al di sotto delle 26 settimane gestazionali (SG), mentre per quelli nati al di sopra delle 26 SG va eseguita dopo 4 settimane dalla nascita. Quindi, sulla base di quello che è stato rilevato alla prima visita in accordo con la Classificazione Internazionale, l'oftalmologo dedicato programmerà i successivi controlli, ricordando che lo screening deve proseguire fino al raggiungimento di una maturazione retinica completa oppure fino al compimento della 45° settimana di età post concezionale se non è presente una ROP presoglia o peggiore. Bisogna sottolineare che, seppur raramente, la vascolarizzazione retinica può non completarsi entro questo arco di tempo e la malattia, quindi, può svilupparsi anche successivamente in bambini che, nelle settimane precedenti, non hanno mai raggiunto i criteri di trattamento. Scarse sono le informazioni circa queste forme tardive di ROP e la gestione delle stesse.

Casi clinici

Riportiamo la nostra esperienza nella diagnosi e nella gestione di due pretermine ELBW (Extremely Low Birth Weight) affetti da ROP acuta in cui la regressione della malattia è avvenuta molto tardivamente rispetto ai dati riportati in Letteratura e la vascolarizzazione retinica periferica si è completata dopo la 45° settimana di età post concezionale. Entrambi i piccoli, ricoverati presso la Divisione di Patologia Neonatale della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, sono stati seguiti durante la degenza con programmi di screening basati sulle linee guida internazionali.

Il primo caso giunto alla nostra osservazione riguarda un prematuro di EG pari a 25 settimane +6 giorni e peso alla nascita (PAN) di 606 g. Il primo riscontro della retinopatia, in entrambi gli occhi, si è avuto alla 36° settimana di età post concezionale (EPC): si trattava di una ROP I stadio in zona 2-3 temporale, evoluta poi in un II stadio la settimana successiva. Nei primi controlli non è stata evidenziata la presenza del cosiddetto plus disease, ovvero di una congestione e tortuosità vasale del polo posteriore coinvolgente tutti e quattro i quadranti retinici (tipico segno prognostico negativo per quanto riguarda l'evoluzione della patologia). Tale comparsa si è avuta invece alla 45° settimana, parallelamente allo sviluppo di un terzo stadio della retinopatia in zona 3, più accentuato nell'occhio sinistro. È stato quindi necessario un tempestivo trattamento foto coagulativo, esteso sui 180° temporali di entrambi gli occhi, con completamento dopo 15 giorni.

Il secondo caso, invece, riguarda un pretermine di EG pari a 26 settimane e PAN di 617 g. La prima diagnosi di ROP (I stadio) è stata posta alla 36° settimana di EPC: la malattia, in entrambi gli occhi, era estesa su 360° in zona 2. Lo stadio II si è sviluppato a partire dalla settimana successiva, con una relativa stabilità del quadro oftalmoscopico fino alla 45° settimana. È stata quindi osservata una iniziale regressione della retinopatia, sia per quanto riguarda l'estensione che la gravità, con permanenza (alla 58° settimana) a livello dell'estrema periferia temporale, di una retina di aspetto grigiastro e vascolarizzazione non ancora completa. Solo a partire dalla 66° settimana è stato possibile rilavare un albero vascolare presente su tutti i 360° e visualizzabile anche in estrema periferia.

Discussione

Come sottolineato in precedenza, la storia naturale di una periferia retinica avascolare o di una ROP dopo la 45° settimana di età post concezionale è scarsamente conosciuta. Anche se uno stadio soglia o presoglia è raramente osservato dopo tale arco temporale, la persistenza di un'area avascolare può essere alla base di un'angiogenesi patologica e di una malattia tardiva. L'approccio a questi particolari casi è tutt'oggi dibattuto. Proprio perché l'evoluzione naturale di queste forme è poco conosciuta e alcuni pazienti potrebbero non sviluppare mai una completa vascolarizzazione, ci si potrebbe limitare ad una stretta sorveglianza oftalmoscopica e fluorangiografica; dall'altro lato, il trattamento fotocoagulativo della periferia retinica ischemica potrebbe essere utile per trattare o prevenire complicanze neovascolari, considerando anche che i pretermine sono maggiormente a rischio di rotture e distacchi retinici per le più frequenti anomalie vitreo-retiniche [6]. Bisogna anche ricordare che un attento e puntuale monitoraggio richiede molteplici sedute, talora in anestesia generale (con tutti i rischi ad essa correlati) costituendo un oneroso aggravio alle già numerose visite pediatriche di routine che devono essere sostenute dai piccoli. Anche se le attuali linee guida circa lo screening della ROP sono basate su un'ampia casistica ed evidenza clinica, sono possibili eccezioni con conseguenti modificazioni della strategia terapeutica. Ogni paziente deve essere valutato individualmente.

Secondo Ho et al. quando un pretermine raggiunge le 45 settimane post concezionali con una vascolarizzazione retinica incompleta, neoangiogenesi periferica o ROP con persistente plus disease, l'ablazione laser potrebbe esser un valido approccio sia nel ridurre i rischi di complicanze tardive sia nell'alleggerire il follow-up per il paziente, la famiglia e l'oftalmologo stesso.

In entrambi i casi riportati, la regressione della retinopatia (laser trattata nel primo e risoltasi spontaneamente nel secondo) si è verificata molto tardivamente, così come, per cause non ben precisate, altrettanto tardivamente si è completata la vascolarizzazione retinica. Fondamentale è stata la stretta osservazione del quadro clinico sia dal punto di vista oftalmoscopico che fluorangiografico; la FAG, in modo particolare, ha dato la possibilità di conoscere la reale estensione della retinopatia (non solo di quella oftalmoscopicamente visibile), ha permesso una miglior definizione delle aree non ancora vascolarizzate anteriori e posteriori alla linea di arresto dei vasi (e quindi produttrici e utilizzatrici di VEGF) e di anomalie microvascolari; ha inoltre consentito la scoperta di un eventuale leakage di colorante dalla cresta e dai vasi neoformati, segno prognostico sfavorevole per quanto riguarda la progressione della malattia. Sulla base dei dati raccolti, si è quindi propeso per il trattamento fotocoagulativo nel primo paziente e per un attento e prolungato monitoraggio nel secondo.

Concludendo, si raccomanda una stretta sorveglianza della ROP fino al riscontro di un adeguato completamento della vascolarizzazione retinica periferica (la quale, soprattutto negli ELBW può essere molto tardiva), eventualmente associata, anche nelle forme tardive e in casi selezionati, a trattamento foto coagulativo.

Bibliografia

1. Quazi Y, Maddulla S, Ambati BK. Mediators of ocular angiogenesis. *J Genet* 2009;88:495-515.
2. Chen ML, Guo L, Smith LEH et al. High or low oxygen saturation and severe retinopathy of prematurity: a meta analysis. *Pediatrics* 2010;125:1483-1490.
3. Smith LEH. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Seminars in Neonatology* 2003;8:469-473.
4. Villegas Becerril E, Gonzalez Fernandez R, Fernandez Molina F et al. Growth factor levels and ROP. *Ophthalmology* 2005;112(12):2238.
5. Chen J, Stahl A, Hellstrom A et al. Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2011;23(2):173-178.
6. Ho LY, Ho V, Aggarwal H et al. Management of avascular peripheral retina in older prematurely born infants, *Retina* 2011;7:1248-1254.