Il neonato prematuro o di basso peso

“La ROP per il pediatra di base”

Vito Console

Conoscenze e prospettive nell’attività del pediatra di famiglia
Agadir (Marocco) – 5 luglio 2006

Meccanismo del danno retinico nella ROP (1)

Il danno sulla retina immatura si manifesta attraverso due fasi:

L'IPEROSSIA

L'IPOSSIA TISSUTALE LOCALE

(da Smith LE. – Pathogenesis of retinopathy of prematurity, 2004)

Meccanismo del danno retinico nella ROP (2)

L'IPEROSSIA, che si sviluppa nelle prime ore di vita determina vasocostrizione.

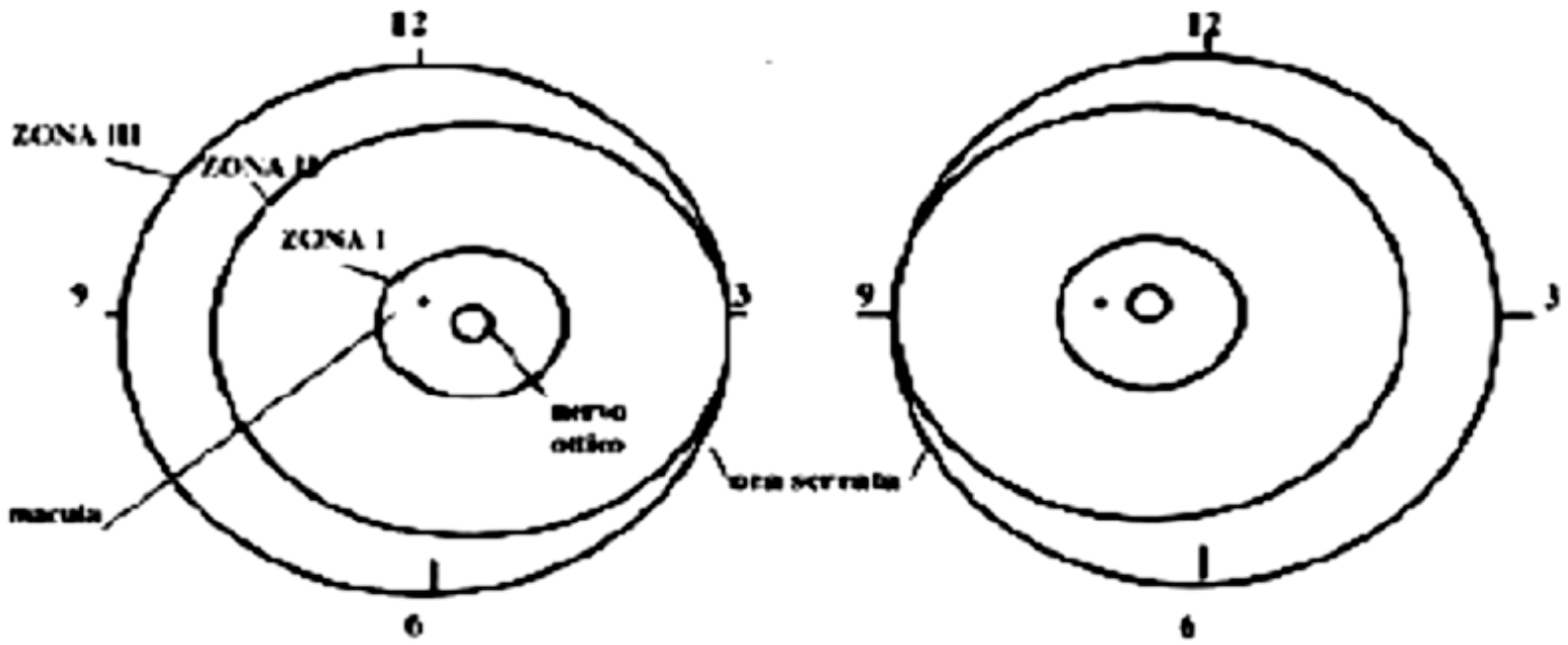
Questa se prolungata, si trasforma in vaso-obliterazione con netta diminuzione della vascolarizzazione alla giunzione tra retina avascolare e vascolare.

Meccanismo del danno retinico nella ROP (3)

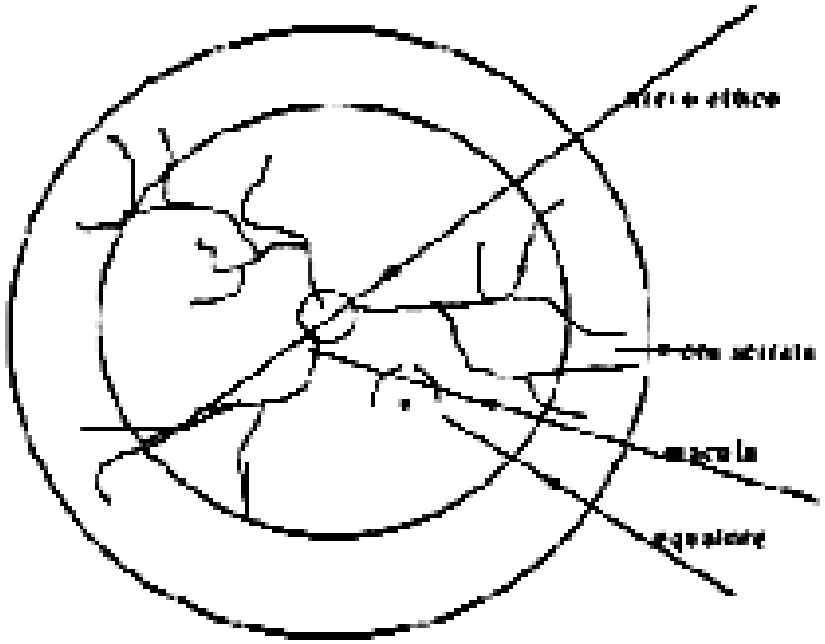
L'IPOSSIA TISSUTALE LOCALE, indotta dalla vasocostrizione, rappresenta il trigger per l'avvio della produzione dei fattori di crescita.

Si sviluppano così vasi tortuosi ed anomali che aggettano nel vitreo, infrangono la membrana limitante interna ed inducono inesorabilmente il distacco retinico.

Schema per la localizzazione delle zone della ROP



Schema della vascolarizzazione retinica con progressione centrifuga



Fattori di rischio

- ✓ Mancata autoregolazione del flusso sanguigno coroideo alla retina
- ✓ Iperossia transitoria fluttuante
- ✓ Danno ossidativo da radicali liberi dell'O_2
  - ✓ Perossidazione lipidica
  - ✓ Riossigenazione dopo ipossia
- ✓ O_2 terapia nel pretermine ed adeguata saturazione
- ✓ Ruolo dei fattori di crescita

Nel neonato prematuro, la coroide, principale fonte di 0_2 per la retina immatura, non è in grado di autoregolare il flusso sanguigno

Hardy P., Abran D., Li Dy et al. Inv Ophthalm Vis Sci 1994

Iperossia transitoria fluttuante

Dati sperimentali sugli animali hanno dimostrato che nel determinismo della ROP hanno maggior significato le fluttuazioni dei livelli di ossigeno piuttosto che la prolungata iperossia.

(Cunningham et al. Invest ophtal visual, 2000)

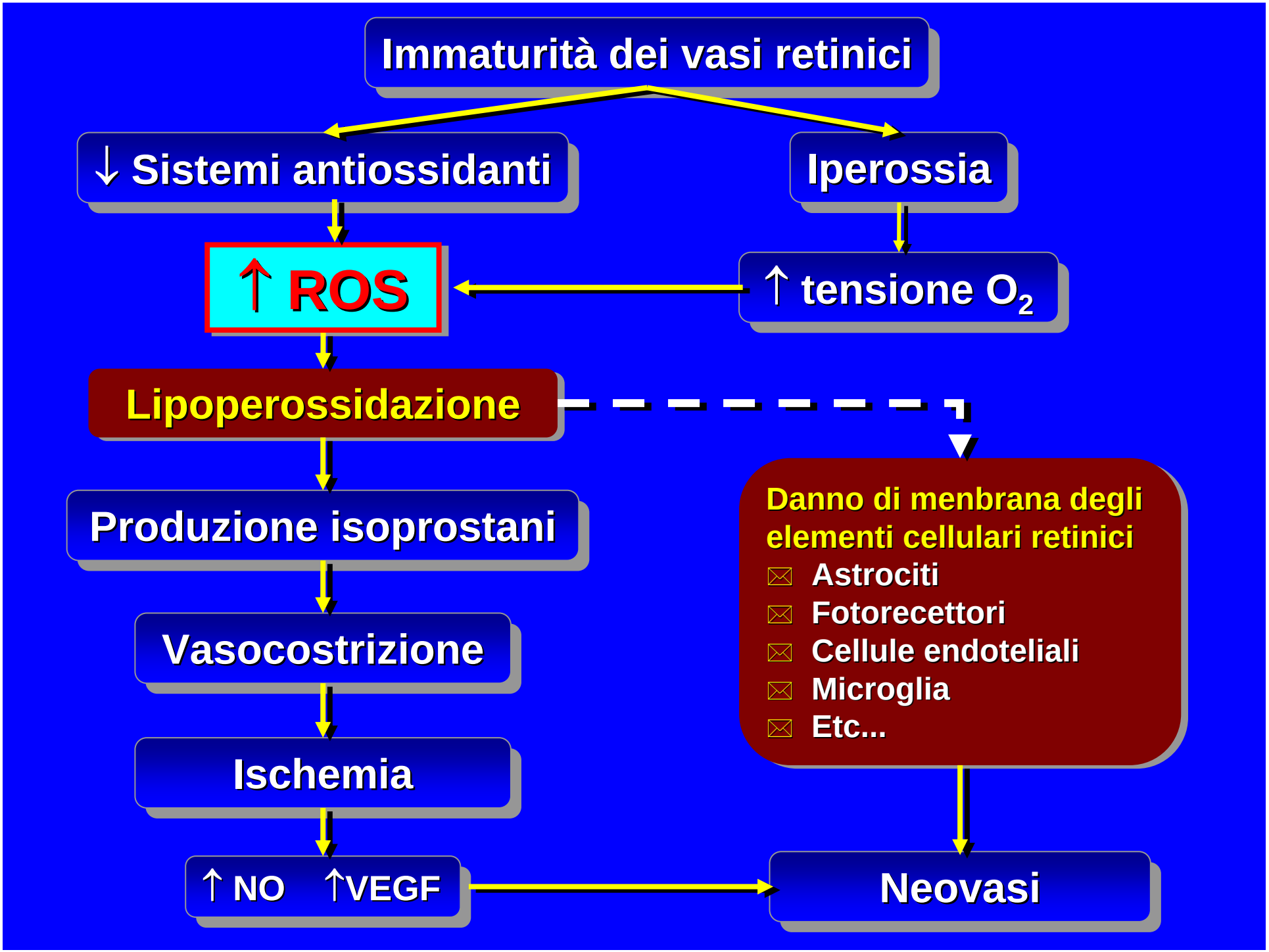
L'iperossia transitoria fluttuante può essere assimilata agli episodi di ischemia-riperfusione.

ROP malattia da radicali liberi? (danno ossidativo)

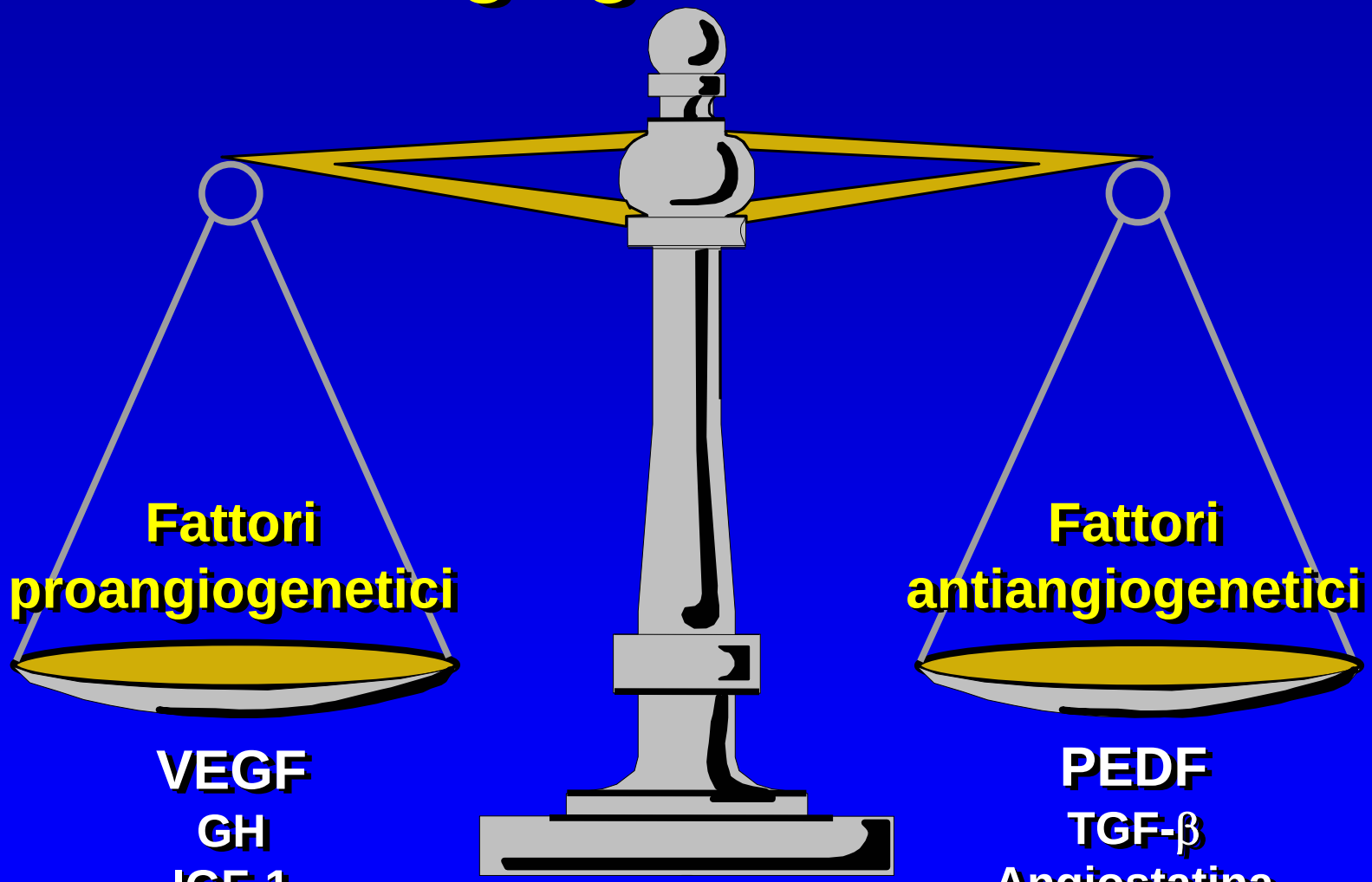
- L'ossigeno essenziale alla vita può diventare paradossalmente tossico per la formazione di molecole con elettroni spaiati (radicali liberi). Tali molecole sono altamente tossiche verso i tessuti cellulari ed extracellulari.
- La tossicità di esse dipende anche dall'incapacità dei sistemi di protezione per il noto deficit delle attività enzimatiche del pretermine.

Meccanismi del danno ossidativo da radicali liberi nel pretermine

Lipoperossidazione	Radicale ossidrile Lipoperossidi Lipoidroperossidi	Scissione ac. grassi polinsaturi Danno di membrana Produzione di isoprostani Citotossicità-vasocostrizione
Ischemia e riperfusione	↑ NADPH ossidasi	↑ COX 1-COX 2 → ↑ PG ↑ NOS → ↑ NO
Attivazione aspecifica della risposta infiammatoria	ROS Reactive Oxygen Species	Lesioni endoteliali Vasodilatazione


Immaturità dei vasi retinici
↓ Sistemi antiossidanti
Iperossia
↑ ROS
↑ tensione O_2
Lipoperossidazione
Produzione isoprostani
Danno di menbrana degli elementi cellulari retinici
Astrociti
Fotorecettori
Cellule endoteliali
Microglia
Etc...
Vasocostrizione
Ischemia
↑ NO ↑VEGF
Neovasi

Fattori di crescita e omeostasi dell'angiogenesi retinica



VEGF
GH
IGF-1
e-NOS
……

PEDF
TGF-β
Angiostatina
i-NOS
……

PEDF
(Pigment Epithelium Derived Factor)

- È un inibitore angiogenetico.
- La sua presenza nel vitreo insieme a quella di TGF-β e ANGIOSTATINA garantisce lo stato avascolare del vitreo.

VEGF
Vascular Endothelial Growth Factor

- E' un potente mitogeno ad azione selettiva sulle cellule endoteliali.
- E' indotto dall'ipossia tissutale.
- Aumenta la permeabilità vascolare (50.000 volte + più potente dell'istamina)

Livelli fisiologici di VEGF sono indispensabili per lo sviluppo e il mantenimento dei vasi retinici.

Aiello LP, Pierce EA, Foley ED et al. Proc Nat Acad Sci. USA 1995

GH e IGF-1 hanno un ruolo nel determinismo della ROP in quanto potenziano l'azione del VEGF, ma la loro produzione non è correlata con l'ossigeno.

IGF-1 reso disponibile in utero, per il feto, dalla placenta e dal liquido amniotico è indispensabile per la fisiologica maturazione dei vasi retinici.

Prima fase ROP

Il parto prematuro determina la riduzione dell'IGF-1 con l'interruzione della crescita vascolare fisiologica che precede la ROP.

Ipotesi terapeutica: IGF1

Seconda fase ROP

l'IGF-1 resosi disponibile per la crescita e la maturazione degli organi del prematuro consente al VEGF di agire vigorosamente sulla formazione dei neovasi.

Ipotesi terapeutica: anti-VEGF

Incidenza di ROP per peso ed età gestazionale

GRUPPI DI NEONATI PER PESO	INCIDENZA DI ROP GRAVE 3°-3° PLUS
Inferiore a 600g	43,48%
601-700	37,93%
701-800	25,49%
801-900	23,08%
901-1000	13,92%

(C.Borroni, V.Console et altri – Ricerca multicentrica Gruppo ROP Italia 2000-2001)

Incidenza ROP per fasce di età gestazionale (grado 3 e 3 plus)

- Età gestazionale inferiore a 26 settimane = 40,5%
- Età gestazionale superiore a 26 settimane = 13%

INCIDENZA ROP PER FASCE DI PESO (grado 3 e 3 plus)

- Peso inferiore a 750 g = 38%
- Peso fra 751-1000 g = 18%

Follow-up della ROP

- Miopia
- Strabismo
- Alterazioni fundus oculi

Visual function in low birthweigt children

- I neonati di basso peso hanno un piccolo ma significativo deficit di acuità visiva, rispetto ai neonati a termine.
- Il basso peso, la prematurità e la ROP, hanno un significativo e negativo impatto sulla funzione visiva, anche a lungo termine.

O'Connor AR, et altri – Br. J. Ophthalmology 2004 Sep; 88(9):1149-53

ROP cicatriziale secondo Reese

Grado I: irregolarità di pigmentazione della retina periferica, presenza di membrane vitreo-retiniche (più frequente alla periferia temporale), miopia elevata.

Grado II: disco ottico pallido con stiramento (temporale) dei vasi da esso emergenti verso una membrana vitreale posta per lo più alla periferia temporale e conseguente ectopia della macula.

Grado III: presenza di pliche retiniche che si estendono fino alla membrana fibro-vascolare preretinica.

Grado IV: distacco parziale di retina con formazione di massa retrolentale incompleta.

Grado V: distacco parziale di retina con formazione di massa retrolentale completa.

Valutazione del fundus: follow-up a 12 mesi

Occhi trattati (12 mesi)	Fundus C0	Fundus C1 + C2	Fundus C3	Fundus C4	Fundus C5	Fundus
	46 (54,3)	24 (28,5)	3 (3,6)	4 (4,8)	7 (8,1)	
Occhi non trattati (12 mesi)	0	1	2	3	4	5
	107 (88,4)	19 (8,3)	2 (1,7)	0	2 (1,7)	

Valutazione della miopia: follow-up a 6 e 12 mesi

6 mesi	ROP trattate (74)	ROP non trattate (114)	non ROP (246)
miopia grave	7 (9.2%)	2 (1.2%)	0
miopia lieve	15 (19.7%)	10 (8.8%)	4 (1.6)
totale	22 (22.9%)	12 (10.6%)	4 (1.6%)

12 mesi	ROP trattate (84)	ROP non trattate (121)	non ROP (227)
miopia grave	13 (15.5%)	2 (1.7%)	0
miopia lieve	23 (27.4%)	21 (17.4%)	11 (4.8%)
totale	36 (42.9%)	23 (19.1%)	11 (4.8%)

Valutazione dello strabismo: follow-up a 6 e 12 mesi

	ROP trattate 35	ROP non trattate 57	non ROP 103
6 mesi	17 (48,6%)	5 (8,8%)	7 (6,8%)
	ROP trattate 84	ROP non trattate 121	non ROP 227
12 mesi	19 (51,3%)	6 (12,2%)	8 (8,7%)

Neonati pretermine con età gestazionale = < 30 settimane

- Incidenza di miopia 5-9%
- Incidenza di strabismo 6-8%

Neonati pretermine con diagnosi di ROP regredita spontaneamente

- Miopia 19,6%
- Strabismo 10%
- Lesioni fundus oculi significative 4%

Neonati pretermine dimessi con diagnosi di ROP sottoposti a trattamento crio-laser

- Miopia 25-40%
- Strabismo 48-50%
- Lesioni fundus oculi gravi 16%

Rischio di miopia nel follow-up a 6 e 12 mesi

MIOPIA 6 mesi	ROP trattata	ROP regredita	ROP trattata+regredita	nonROP gruppo controllo
rischio assoluto	29,7%	10,5%	18,09%	1,63%
rischio relativo	2,82		11,12	
chi quadro	p < 0,001		p< 0,0001	

MIOPIA 12 mesi	ROP trattata	ROP regredita	ROP trattata+regredita	nonROP gruppo controllo
rischio assoluto	42,8%	19,01%	28,78%	4,85 %
rischio relativo	2.25		5.94	
chi quadro	p < 0,0005		p< 0,0001	

Valutazione del rischio di strabismo nel follow-up a 6 e 12 mesi

STRABISMO 6 mesi	ROP trattata	ROP regredita	ROP trattata+regredita	non ROP gruppo controllo
rischio assoluto	48,57%	8,77%	23,91%	6,80%
rischio relativo	5,54		3,52	
chi quadro	p < 0,0001		p< 0,001	

STRABISMO 12 mesi	ROP trattata	ROP regredita	ROP trattata+regredita	non ROP gruppo controllo
rischio assoluto	22,62%	4,96%	12,20%	3,52%
rischio relativo	4,56		3,46	
chi quadro	p < 0,0002		p< 0,001	

Controlli oculistici raccomandati per neonati pretermine dimessi con diagnosi di ROP

I controlli oculistici devono essere eseguiti presso centri con specifiche competenze sulla ROP.

I controlli devono essere semestrali nei primi due anni, poi annuali.

Le aree di controllo:

a) Refrattometria (miopia, ambliopia).

b) Ortottica (strabismo, strabismo latente).

c) Esplorazione fundus oculi (sequele, trazioni, rischio di distacco).

GRAZIE PER L'ATTENZIONE