



***Follow-up* anatomico e funzionale di 47 occhi sottoposti a fotocoagulazione laser per ROP acuta**

Rosanna Guagliano¹, Chiara Bertone¹, Giulio Ruberto¹, Donatella Barillà¹,
Emanuela Traversa¹, Martina Suzani¹, Anna Maffia¹, Adriana Maggio¹,
Gianfranco Perotti², Paolo Emilio Bianchi¹

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

***Follow-up* anatomico e funzionale di 47 occhi sottoposti a fotocoagulazione laser per ROP acuta**

La retinopatia del prematuro è una delle principali cause di menomazione visiva e cecità nell'infanzia. L'ablazione della retina avascolare, inizialmente eseguita mediante crioterapia, ora più frequentemente ottenuta tramite fotocoagulazione laser, riduce gli esiti strutturali sfavorevoli e migliora l'*outcome* funzionale. Gli Autori riportano uno studio retrospettivo inerente 47 occhi sottoposti a fotocoagulazione laser per ROP acuta tra il gennaio 2006 e il giugno 2011.

Functional and anatomic follow-up of 47 eyes treated by laser photocoagulation for acute retinopathy of prematurity

Retinopathy of prematurity is among the main causes of impaired visual acuity and blindness in childhood. Ablation of the avascular retina originally described using cryotherapy, now most commonly undertaken with laser photocoagulation, reduces the unfavorable structural outcomes and improves the functional visual acuity outcome. The Authors report a retrospective study including 47 eyes treated by laser photocoagulation for acute ROP between January 2006 and June 2011.

Introduzione

Gli esiti oftalmologici e neurooftalmologici della prematurità rivestono grande attualità ed interesse, dal momento che negli ultimi anni, con il miglioramento delle tecniche di rianimazione neonatale, è aumentata in modo significativo la sopravvivenza di bambini gravemente immaturi e maggiormente a rischio di patologie sia oculari che extraoculari. L'età gestazionale e il peso alla nascita sono il maggiore discriminante per il futuro sviluppo dei pretermine, anche per quanto riguarda il coinvolgimento oftalmologico, il quale può risultare particolarmente complesso e polimorfo.

La patologia oculare tipica del nato pretermine è, come noto, la ROP (Retinopatia del Prematuro), disordine vasoproliferativo che deriva da un'incompleta e immatura vascolarizzazione retinica. Si sviluppa in stadi di gravità crescente e, benché la sua evoluzione naturale sia la regressione spontanea, può portare, nei casi più gravi e qualora non venga instaurata una terapia tempestiva ed adeguata, al distacco di retina. Il trattamento elettivo della ROP è attualmente la fotocoagulazione laser che è stata preferita alla crioterapia perché più efficace e con minori sequele. La crioterapia, trattamento storico della retinopatia, è oggi riservata a casi particolari.

Oltre alla ROP, un'altra patologia neuroftalmologica è particolarmente frequente nei prematuri per gli insulti ipossico-ischemici a carico del SNC a cui sono soggetti: si tratta della CVI (*Cerebral Visual Impairment*) o DVOC (Deficit Visivo di Origine Centrale), conseguente a un danno lungo le vie retiniche e della corteccia calcarina. Nei prematuri, nei quali il rischio di sviluppare CVI è di 40 volte superiore rispetto ai nati a termine di peso normale, viene colpita soprattutto la sostanza bianca periventricolare, realizzando il quadro della leucomalacia periventricolare (PVL). Quest'ultima è responsabile, oltre che di grave compromissione visiva, anche di paralisi cerebrale e ritardo mentale.

ROP e CVI sono attualmente tra le principali cause di ipovisione e cecità nell'infanzia [1-2].

La Retinopatia del prematuro

La retinopatia del prematuro è una malattia multifattoriale la cui base patogenetica consiste in un incompleto e alterato sviluppo della rete vascolare retinica. Numerosi fattori concorrono alla sua insorgenza, il più importante dei quali è la prematurità, espressa dalla bassa età gestazionale e dal basso peso alla nascita.

Fu descritta per la prima volta da Terry nel 1942 [3]. Egli introdusse il termine fibroplasia retrolenticolare (FRL) quale espressione di una nuova entità nosologica causa di cecità nei prematuri, caratterizzata dalla formazione di una massa fibrovascolare densa, posta all'interno della camera posteriore, dietro al cristallino, e responsabile di un riflesso pupillare biancastro detto leucocoria. Numerosi studiosi iniziarono poi a rivolgere il loro interesse verso la FRL migliorando le conoscenze su questa patologia.

Negli anni '50 si verificò la cosiddetta prima epidemia. Nel 1951, Health propose, in sostituzione del precedente appellativo, il termine Retinopatia del Prematuro, tutt'oggi utilizzato [4]. Nello stesso anno Campbell suggerì il ruolo dell'ossigeno, somministrato in modo incontrollato ai pretermine, nella determinazione della malattia, la quale fu anche identificata come retinopatia da ossigeno [5].

Gli esperimenti di Ashton e di altri studiosi confermarono in seguito la correlazione tra un'eccessiva ossigenoterapia e l'insorgenza della ROP [6]. Sulla base di queste conoscenze vennero quindi introdotti più rigidi controlli nella somministrazione di ossigeno ai prematuri e, di fatto, nei successivi vent'anni l'incidenza della retinopatia subì un brusco calo.

Una seconda epidemia fu registrata a partire dagli anni '80, con il miglioramento delle tecniche di assistenza neonatale e, conseguentemente, con l'incremento, soprattutto nei Paesi più sviluppati, del tasso di sopravvivenza di bambini di bassa età gestazionale e basso peso alla nascita [7-8].

Negli ultimi anni, alcuni Autori hanno anche parlato di una terza epidemia dovuta a due diversi fenomeni: da un lato, un forte incremento dei casi di ROP nei Paesi in via di sviluppo (legato all'importazione di tecnologie rianimatorie neonatali non accompagnate da un'adeguata preparazione del personale medico), dall'altro un aumento dei casi di ROP grave in bambini ELBW (*Extremely Low Birth Weight*) conseguente ad un ulteriore miglioramento della sopravvivenza degli stessi nei Paesi industrializzati [9-10].

Gli ultimi lavori della letteratura segnalano che ancora oggi almeno 50000 bambini sono ciechi o gravemente ipovedenti per ROP [11] e che l'handicap visivo nei pretermine varia dal 25 al 64% circa contro il 18% dei nati a termine.

Scopo del lavoro

In questo lavoro si è condotto uno studio retrospettivo su 25 prematuri ricoverati presso la Divisione di Patologia Neonatale della Fondazione IRCCS San Matteo di Pavia dal gennaio 2006 al giugno 2011, affetti da ROP grave sottoposta a fotocoagulazione laser. Dopo le dimissioni, i pretermine hanno eseguito controlli oculistici periodici presso l'Ambulatorio di Oftalmologia Pediatrica della nostra Clinica ed è stato effettuato un *follow-up* anatomico e funzionale degli esiti del trattamento. Sono stati considerati i vizi di refrazione, le anomalie della visione binoculare, le sequele retiniche, la concomitante presenza di danno neurologico e, quando possibile, l'acuità visiva.

Materiali e metodi

L'età gestazionale (EG) dei piccoli pazienti è compresa tra 23 e 30 settimane, con una EG media di 25 settimane; il peso alla nascita (PAN), compreso tra 400 g e 1156 g, ha un valore medio di 698 g.

Sono stati trattati in tutto 47 occhi. Un bambino è stato inviato alla Divisione di Patologia Neonatale della nostra struttura da un altro centro per *distress* respiratorio grave e ha poi sviluppato bilateralmente la ROP (*Born out/ROP in*); i restanti 24 pazienti erano degenti sin dalla nascita presso la medesima struttura (*Born in/ROP in*) e sono stati trattati in entrambi gli occhi, eccetto tre casi (Tabella 1).

I bambini sono stati seguiti durante la degenza con programmi di *screening* basati sulle linee guida internazionali (Tabella 2). Nei 16 bambini di EG inferiore a 26 settimane la prima visita oculistica è stata quindi effettuata alla trentunesima settimana di età post mestruale (29° settimana di età post concezionale), mentre nei restanti 9 pazienti (con EG superiore a 26 settimane) è stata eseguita dopo quattro settimane dalla nascita. Le visite successive sono state programmate sulla base del quadro clinico inizialmente rilevato.

L'osservazione del fondo oculare è stata effettuata tramite oftalmoscopia binoculare indiretta con lente +30D, previa midriasi farmacologica con tropicamide 1% collirio e fenilefrina 2.5% collirio (con diluizione 1:4); per indurre e mantenere l'apertura della rima palpebrale sono stati utilizzati due piccoli elevatori. In 12 pazienti (nati a partire dal gennaio 2009) è stato affiancato l'utilizzo della RetCam3 e in tutti questi casi è stata eseguita una fluorangiografia alla ricerca di segni utili per l'inquadramento, la stadiazione e il trattamento della malattia.

L'età post-concezionale media di rilevazione della ROP è stata di 33 settimane, mentre l'evoluzione verso lo stadio soglia o pre-soglia si è avuta mediamente in 4 settimane +2 giorni.

Ruolo della fluorangiografia (FAG)

L'esame fluorangiografico ha dato la possibilità di conoscere la reale estensione della retinopatia (non solo di quella oftalmoscopicamente visibile), consentendo un trattamento fotocoagulativo più mirato. Per l'esecuzione della FAG è stata utilizzata come colorante la fluoresceina sodica al 10% (con un dosaggio pediatrico pari a 8 mg/Kg), iniettata ev. L'esame ha permesso, nei casi più gravi, la localizzazione di aree ischemiche posteriori alla linea di arresto dei vasi (e quindi produttrici e utilizzatrici di VEGF), insieme alla zona avascolare anteriore alla cresta, di dilatazioni sacciformi intraretiniche, di formazioni intraretiniche dette *tangles* ed una migliore visualizzazione del plus periferico; 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 (Figure 1-3).

Modalità d'intervento

Per la fotocoagulazione laser dei 47 occhi affetti da ROP soglia o pre-soglia si è utilizzato il laser a diodi (laser rosso con lunghezza d'onda di 810 nm) in oftalmoscopia indiretta; la potenza è stata diversa in funzione della gravità del quadro clinico ed è variata da 200 a 400 mWatt. Il numero degli *spot* è stato compreso tra 500-600, nei casi meno gravi e meno estesi di ROP, e 2000, in quelli più complessi. Il trattamento è stato effettuato sia sulla retina avascolare che sulle aree ischemiche non visibili oftalmoscopicamente ma rilevabili mediante FAG (Figure 4-6). La recidiva di ROP si è verificata in 9 pazienti (per un totale di 12 occhi), in cui si è resa necessaria una nuova operazione; in 3 occhi il ritrattamento è stato multiplo. Il primo intervento di fotocoagulazione laser è stato effettuato in anestesia generale, con intubazione tracheale; gli eventuali ritrattamenti di completamento e rinforzo del precedente sono stati eseguiti in anestesia locale ed analgesia, essendo di durata ed estensione limitati.

Follow-up

I controlli oculistici dopo il trattamento laser hanno seguito una cadenza settimanale o quindicinale a seconda dei casi, fino al raggiungimento di una stabilizzazione cicatriziale. Quindi i controlli sono stati bi o trimestrali, quando necessario in narcosi, fino all'età di un anno; in seguito i piccoli sono stati sottoposti a visite semestrali presso l'Ambulatorio di Oftalmologia Pediatrica. Talvolta si è ritenuto opportuno, sia per la complessità del quadro retinico che per la scarsa collaborazione del paziente, effettuare l'esame oculistico in sedazione.

L'*outcome* anatomico è stato di volta in volta valutato tramite oftalmoscopia binoculare indiretta o RetCam3, con particolare attenzione a:

- copertura laser (area avascolare e zone ischemiche posteriori alla cresta);
- *skip area*;
- pigmentazione degli *spot*.

Sulla base di queste osservazioni è stato innanzitutto definito il bisogno o meno di procedere ad un reintervento (resosi necessario in 12 occhi). Il *follow-up* anatomico, inoltre, a seguito di un trattamento laser ottimale, ha compreso un'attenta valutazione del polo posteriore (papilla ottica, strutture vascolari, eventuale presenza di *dragging disk*, ectopia maculare o distacco retinico).

Dal punto di vista funzionale sono stati esaminati:

- La refrazione schiascopica (previa cicloplegia farmacologica)
I vizi refrattivi sono stati stimati facendo riferimento all'equivalente sferico e sono stati considerati emmetropi gli occhi la cui refrazione è compresa tra 0 e +2.00 D. Per quanto riguarda le ametropie miopiche, queste sono poi state ulteriormente suddivise in due gruppi, a seconda che fossero superiori o inferiori a -5 D (rispettivamente nei casi meno gravi e più gravi).
- L'acuità visiva
Ove possibile, in considerazione dell'età e delle condizioni neuroevolutive del paziente, è stato eseguito un esame soggettivo con E di Albin. Le *Teller Acuity Cards* sono state particolarmente utili nella valutazione dell'acuità visiva dei bambini in età preverbale, in cui i brevi tempi di attenzione e la scarsa comunicazione rendevano impossibile un adeguato addestramento. Il test si basa sulla tecnica del *preferential looking*, sull'osservazione dello sguardo del piccolo che, di fronte a stimoli dotati della stessa luminescenza, uno uniforme e l'altro strutturato a *pattern* (griglia con strisce verticali bianche e nere), fissa preferenzialmente quest'ultimo. Come indicatori della risposta vengono considerati i comportamenti spontanei del bambino, quali la fissazione, la rotazione del capo verso lo stimolo, i movimenti oculari e la funzione indicativa. I vantaggi dell'utilizzo delle *Teller Acuity Cards* possono essere sintetizzati in termini di praticità, facilità, rapidità di somministrazione e ampio *range* di applica-

zione (dalla nascita sino ai tre anni). L'acuità visiva è stata calcolata sulla base della tavola che, tra quelle presentate e viste dal bambino, possedeva la frequenza spaziale maggiore; la valutazione, inoltre, ha tenuto conto della *confidence* (grado di certezza dell'esaminatore che una data carta fosse stata realmente riconosciuta dal bambino) e della *compliance* (grado di attendibilità del test, definito in base al livello di collaborazione del paziente).

- *I Potenziali Evocati Visivi (PEV)*

I PEV rappresentano una metodica elettrofisiologica che consente un'analisi di tipo obiettivo delle vie ottiche: si definiscono come variazioni dei potenziali bioelettrici della corteccia occipitale in risposta ad uno stimolo visivo. Quest'ultimo può essere informale, quindi derivante da un flash, oppure formale da *pattern*. Il PEV da flash utilizza uno stimolo non modificabile da vizi di refrazione, né facilmente influenzabile da opacità dei mezzi diottrici (distrofie corneali, cataratta); pertanto lo si utilizza di solito in soggetti affetti da gravi deficit visivi oltre che nei bambini incapaci di collaborare. Vengono infatti utilizzati flash, ovvero brusche variazioni di luminanza (generate da una lampada allo xenon) che inducono una risposta a livello corticale indipendentemente dall'attenzione dimostrata dal paziente nei confronti dello stimolo. I risultati di questo test, espressi da 4-7 onde negative e positive in successione, sono però approssimativi, riferendosi ad un'area della regione maculare piuttosto ampia. I PEV da *pattern reversal*, invece, vengono ottenuti tramite uno stimolo ripetitivo, emesso da un monitor, generalmente costituito da scacchi oppure barre in cui gli elementi scuri si sostituiscono a quelli chiari e viceversa. Questa metodica consente di ottenere risultati più precisi rispetto ai PEV informali ed è perciò preferenzialmente utilizzata. La risposta è descritta da un'onda con tre componenti: la prima negativa (N₇₅), la seconda positiva (P₁₀₀) e la terza negativa (N₁₄₅); ogni deflessione presenta caratteristiche specifiche in termini di latenza e di ampiezza.

Nel campione di 25 pazienti presi in esame, 15 hanno eseguito PEV da *pattern reversal* e 4 PEV da flash (totale: 19 pazienti). Per quanto riguarda la tempistica, tali test sono stati eseguiti la prima volta tra l'8° e il 12° mese di vita, successivamente una volta all'anno. Per l'esecuzione dell'esame sono stati utilizzati elettrodi di contatto monouso posizionando in sede occipitale (OZ) il rilevante, in sede frontale (FZ) l'elettrodo di riferimento e a livello della mastoide l'elettrodo di terra. I parametri di stimolazione sono sintetizzati nella Tabella 3.

Da un punto di vista pratico i PEV sono insostituibili nei casi in cui lo studio della funzione visiva mediante test soggettivi non fornisca elementi diagnostici sufficienti; uno dei principali vantaggi, oltre alla non invasività, risiede nel fatto che i parametri delle risposte ottenute si prestano ad una quantificazione numerica che permette un'analisi e una valutazione matematica.

- *Motilità oculare estrinseca e visione binoculare*

A partire dal primo anno di vita ogni bambino è stato sottoposto a visita ortottica comprendente un esame dei riflessi luminosi corneali (RLC), della motilità oculare estrinseca (MOE) ed un *Cover test*. Sono state studiate le anomalie oculomotorie, comprendenti esotropie, exotropie, nistagmi e quadri complessi (incoordinazione oculomotoria, *rooving movements*, etc.), questi ultimi spesso correlabili a gravi patologie neurologiche.

Risultati

Esiti retinici

Nella figura 7 è sintetizzata l'estensione del trattamento laser effettuato.

Nel 48% dei casi questo è stato bilaterale ed esteso per 360°, nel 40% è stato bilaterale ma parziale-asimmetrico e nel 12% è stato monolaterale parziale.

Gli esiti retinici (Figura 8) sono stati estremamente favorevoli: le aree atrofico-cicatriziali derivate dalla fotocoagulazione laser sono collocate alla media periferia retinica (zona 2) in 22 occhi e all'estrema periferia (zona 3) in 25 occhi, risparmiando la zona 1. In 21 occhi sono presenti anomalie a carico del nervo ottico e del polo posteriore. *Dragging disk* e modica ectopia maculare sono stati rinvenuti nel 9.5% dei casi (2 occhi) mentre alterazioni papillari, quali ipoplasia, accentuazione dell'escavazione, pallore patologico sono stati rilevati nel 71.5% dei casi (15 occhi). Nel 19% dei casi (4 occhi) vi è concomitanza di *dragging disk* ed escavazione papillare patologica (Figura 9).

Acuità visiva – PEV

La valutazione dell'acuità visiva (AV) è stata effettuata in 19 bambini su 25 facendo riferimento al numero degli occhi. Sono stati esaminati in tutto 38 occhi (80.9% del totale); non siamo invece in possesso dei dati relativi ai restanti 9 occhi (19.1%).

In base ai valori di AV rilevati sono stati distinti tre gruppi (Tabella 4, Figura 10).

Il primo, composto da 14 occhi, è associato ad una AV molto elevata. Quest'ultima, infatti, in 6 occhi valutati mediante test soggettivi tradizionali è risultata compresa tra 7/10 e 9/10; in 8 occhi, esaminati con le *Teller Acuity Cards* (TAC), sono stati registrati valori tra 18 e 24 cicli/grado (paragonabili ad una AV tradizionale di 6-8/10). I corrispondenti PEV da *pattern* sono inoltre caratterizzati da tracciati ben conformati per latenze (P_{100} tra 100 e 110 msec), ampiezze e conduzione.

Il secondo gruppo, comprendente 16 occhi, presenta un'AV intermedia. Mediante l'utilizzo delle TAC sono stati infatti evidenziati valori compresi tra 6 e 14 cicli/grado (corrispondenti ad un'AV tradizionale da 2/10 a 4/10). I PEV da *pattern* hanno in questo caso tracciati parzialmente conformati per latenze (P_{100} tra 110 e 140 msec), ampiezze e conduzione. Quest'ultima è quindi presente, ma ritardata. Il terzo gruppo, costituito da 8 occhi, ha un'AV molto bassa, la quale, valutata con le TAC, è risultata compresa tra 1.5 e 3.20 cicli/grado (AV tradizionale tra 1/50 e 1/10). Essendo i PEV da *pattern* non strutturati, sono stati eseguiti PEV da flash, che hanno mostrato un'importante alterazione di latenze (P_{100} superiore a 140 msec), ampiezze e conduzione.

Come evidente da quanto detto sopra, in considerazione della tenera età del campione studiato, il rilevamento dell'acuità visiva con test soggettivi tradizionali è risultato di difficile esecuzione. Solamente 3 bambini hanno eseguito correttamente tali test, mentre per gli altri 16 questi sono risultati inattuabili. Pertanto nella maggioranza dei casi (16 bimbi pari a 32 occhi) si è fatto riferimento alle *Teller Acuity Cards* e ai PEV da *pattern* che, come noto, possono essere considerati un indice preciso e attendibile della funzionalità visiva e dell'acuità visiva di risoluzione in età preverbale, nell'infanzia e, in generale, in pazienti poco collaboranti. Nei casi in cui si è potuto ripetere nel tempo l'esame, i tracciati hanno mostrato un miglioramento della strutturazione, indicando una progressiva maturazione della percezione visiva.

Vizi di refrazione

Nel nostro campione, con *follow-up* ristretto nel tempo, poco meno della metà degli occhi (48.9%) è risultata emmetrope; i restanti occhi sono in parte ipermetropi (21.3%) e in parte miopi (29.7%) (Figura 11).

Il valore refrattivo medio dei 47 occhi esaminati è pari a 0.18 D (range: -7.25;+5) (Tabelle 5 e 6). Una miopia grave (≤ 5 D) è stata rinvenuta nel 10.6% dei casi (5 occhi), mentre un astigmatismo rilevante è di tipo ipermetropico nel 12% dei casi (2 occhi) e di tipo miopico nel 44% dei casi (7 occhi).

Alterazioni della visione binoculare, della motilità oculare estrinseca e danno del Sistema Nervoso Centrale

Dei 25 pretermine esaminati 8 (32%) risultano affetti da anomalie della motilità oculare estrinseca (MOE) (Figura 12). In particolare, la deviazione oculare è rappresentata da un'esotropia in 4 casi (50%), da un'exotropia in 2 casi (25%) e da un quadro di incoordinazione oculo-motoria nei restanti 2 (25%). È importante sottolineare che 4 tra i bambini in questione presentano un concomitante danno a carico del SNC. Quest'ultimo era già presente alla nascita, come rilevato dall'ecografia cerebrale effettuata durante la degenza presso la sezione di Patologia Neonatale. Come si evince dalla figura 13, in 5 bambini era stata riscontrata leucomalacia periventricolare (PVL) di 2° o 3° grado, mentre in 7 era stata diagnosticata un'emorragia intraventricolare (IVH) di grado variabile (1°, 2° o 3°). Questi quadri hanno poi seguito un'evoluzione favorevole in alcuni casi, con miglioramento della PVL e parziale riassorbimento dell'IVH nei successivi controlli neuroradiologici. 3 bambini con esito neurologico grave seguono attualmente un idoneo percorso di riabilitazione neuro-motoria e visiva presso il Centro di Neuroftalmologia dell'Età Evolutiva dell'Istituto Casimiro Mondino di Pavia.

Discussione

Prima di addentrarci nell'esame dei risultati dello studio in questione, ci è venuto spontaneo paragonare il campione valutato in questa sede con quello di uno studio analogo da noi condotto precedentemente e conclusosi nel 2004, che considerava le sequele del criotrattamento (esiti oculari anatomici e funzionali in 59 occhi sottoposti a criotrattamento per ROP acuta).

È evidente come in pochi anni sia cambiata la tipologia del campione esaminato, con un importante aumento dei microprematuri (pazienti di EG ≤ 26 settimane): dal 47% dello studio precedente al 64% di quello attuale (Figura 14). La differenza è ancora più lampante se dividiamo il campione in base al peso alla nascita (PAN). Nello studio corrente sono molto numerosi i pretermine con PAN <700 g (13 pazienti -52% vs 6 pazienti -20%) e compare un nuovo gruppo, che nel lavoro antecedente non era annoverato: quello dei prematuri di peso inferiore a 500 g (3 pazienti -12%).

In generale, il peso medio è variato da 820 g a 698 g, mentre l'EG media è passata da 26 a 25 settimane. Abbiamo pertanto avuto un riscontro diretto nella nostra esperienza di quanto riportato dalla letteratura internazionale: l'aumento considerevole degli ELBW, prematuri che, fino a qualche anno fa, non avevano possibilità di sopravvivenza ed oggi sono gravati da un elevato rischio di contrarre ROP grave.

Con l'avvento della microprematurità la ROP ha assunto caratteristiche cliniche peculiari che hanno imposto di modificare il *timing* delle visite oculistiche di *screening* e del trattamento, anticipandoli; l'*ET ROP Study* ha infatti dimostrato risultati anatomici e funzionali migliori nei casi in cui la retinopatia sia operata allo stadio presoglia rispetto a quello soglia.

Conclusioni

Il bilancio anatomico e funzionale dei 47 occhi sottoposti a fotocoagulazione laser per ROP acuta e considerati in questo studio (2006-2011) è estremamente positivo.

Per quanto riguarda l'*outcome* anatomico, solo in 6 occhi sono stati riscontrati *dragging disk* ed ectopia maculare; nei restanti occhi gli esiti sono rappresentati esclusivamente da cicatrici corio-retiniche localizzate in zona 2 o in zona 3, senza coinvolgimento del polo posteriore. Questi risultati devono essere innanzitutto ricondotti alla precocità dell'intervento fotocoagulativo che è stato efficace anche

in quadri molto aggressivi di ROP, nei quali sembrava inevitabile l'evoluzione verso il IV stadio. L'esame fluorangiografico è stato inoltre determinante nella definizione della strategia e del *timing* di intervento, consentendo di conoscere la reale estensione della retinopatia. La FAG ha infatti permesso di evidenziare l'ischemia retinica localizzata posteriormente alla cresta, oftalmoscopicamente non visibile, che è stata anch'essa interessata dal trattamento fotocoagulativo in aggiunta alla retina avascolare anteriore al *ridge*. È stata molto utile anche nei casi di parziale insuccesso terapeutico (12 occhi), consentendo di rilevare precocemente le aree retiniche non ancora perfuse, con residuo *leakage*, alla base della ricaduta della ROP. Abbiamo quindi avuto una conferma diretta nella nostra esperienza dei dati riportati in letteratura circa l'utilità della FAG nel *menagement* diagnostico-terapeutico della retinopatia. All'*outcome* anatomico estremamente favorevole corrisponde un *outcome* funzionale molto positivo. Infatti, l'acuità visiva, rilevata con test soggettivi tradizionali e con le *Teller Acuity Cards*, è buona o soddisfacente nella maggioranza degli occhi esaminati: in 14 è superiore a 5/10, in 16 è compresa fra 2/10 e 4/10. Solamente in 8 occhi (21.1%) risulta inferiore ad 1/10. I dati ottenuti sono stati consolidati e confermati dai PEV da *pattern*; vi è infatti sempre stato un parallelismo tra acuità visiva e Potenziali Evocati Visivi: laddove il *visus* era scarso, i PEV erano ritardati, quando il *visus* era buono anche i PEV erano migliori. Queste corrispondenze, a nostro parere, sono molto importanti, essendo i PEV da *pattern* un indice estremamente preciso e affidabile della funzionalità e della maturazione visiva.

Anche per quanto riguarda il bilancio refrattivo degli occhi laser trattati, i nostri risultati sono ottimali: il 48.9% risulta emmetrope, mentre ipermetropia e miopia presentano una prevalenza rispettivamente del 21.3% e del 29.7%. È inoltre importante sottolineare che soltanto in 1/3 degli occhi miopi è stata rilevata una miopia ≤ 5 D. Questi dati sono decisamente incoraggianti: in Letteratura l'incidenza della miopia nei bambini sottoposti a fotocoagulazione laser è superiore rispetto a quella da noi rilevata (30-50% a seconda degli studi). Come evidenziato da diversi Autori, tale vizio di refrazione si manifesta con una gravità tanto maggiore quanto più elevata è la severità delle sequele cicatriziali retiniche; considerando che, come detto sopra, gli esiti anatomici da noi registrati sono particolarmente positivi, si potrebbe in questo modo spiegare, almeno in parte, la bassa incidenza di miopia nel nostro campione.

Per quanto riguarda le anomalie oculomotorie e della visione binoculare, esse hanno una prevalenza del 32%. Prevalgono le esotropie (4 casi) sulle exotropie (2 casi) con un rapporto di 2 a 1; due soli bimbi presentano un quadro oculomotorio complesso inquadrabile in una CVI. In accordo con i dati riportati da altri Autori, i disturbi della motilità oculare estrinseca sono riconducibili in misura molto esigua a una componente periferica, retinica, mentre appaiono per lo più legati ad una componente centrale, conseguenti cioè ad una sofferenza di tipo ipossico-ischemico dei centri superiori preposti all'oculomozione, frequente nei pretermine molto immaturi. Si sottolinea che nel campione studiato, 4 bambini presentano un danno neurologico più o meno importante. Le anomalie papillari riscontrate (ipoplasia, pallore, accentuazione dell'escavazione) si possono considerare l'espressione morfologica dell'ipossia e dell'ischemia delle vie visive retro chiasmatiche e della degenerazione transinaptica retrograda tipiche del grave prematuro. Non sembrano essere correlate, invece, alla ROP e agli esiti del trattamento fotocoagulativo.

Il nostro studio presenta due importanti limiti: il campione numericamente esiguo e il *follow-up* a breve termine. Per avere un consolidamento dei risultati ottenuti sarà necessario continuare il monitoraggio e verificare gli esiti a distanza della ROP laser trattata. È infatti noto che complicanze visive ed oculari come il distacco di retina, le degenerazioni retiniche periferiche, la cataratta e il glaucoma possono verificarsi più tardivamente, anche dopo la prima decade di vita. La ROP, quindi, è una *life-long disease*, come affermano gli Autori americani ed anglosassoni, che deve essere adeguatamente sorvegliata perché le modificazioni strutturali del bulbo, legate alla sua crescita durante l'adolescenza, possono cambiare l'assetto della malattia cicatriziale. È necessario inoltre sottolineare l'importanza del *follow-up* funzionale e riabilitativo nei pretermine con anomalie oculo-motorie che va protratto per diversi anni.

La fotocoagulazione laser, supportata da RetCam e fluorangiografia, si è dimostrata nella nostra esperienza efficace e sicura nel trattamento della ROP acuta, in accordo con i lavori di altri Autori. Considerazioni analoghe non valgono per il trattamento emergente della retinopatia con anti-VEGF, per il quale non ci sono ad oggi studi controllati che ne definiscono l'efficacia e la sicurezza a breve e a lungo termine.

Concludendo, il bilancio della nostra casistica è molto buono: ci proponiamo di allargare il campione e di proseguire nel tempo lo studio affiancando i dati oculistici a quelli neurologici in modo tale da pervenire ad una valutazione neuroftalmologica completa dei bimbi sottoposti a fotocoagulazione laser.

Tabelle e figure

Tabella 1. Campione di 25 pazienti esaminato.

M/F	Data di nascita	Età gestazionale (settimane)	Peso alla nascita (g)	Trattamento ROP
M	28/12/2005	30	711	Bilaterale
M	28/07/2006	24	652	Monolaterale
M	15/10/2006	25	700	Bilaterale
M	08/12/2006	25	762	Monolaterale
F	09/02/2007	30	1156	Bilaterale
F	08/04/2007	24	743	Bilaterale
F	17/05/2007	24	610	Bilaterale
F	20/05/2007	24	577	Bilaterale
M	04/12/2007	27	798	Bilaterale
M	21/11/2007	26	955	Bilaterale
M	25/02/2008	24	525	Monolaterale
M	25/02/2008	24	400	Bilaterale
F	17/06/2008	25	437	Bilaterale
M	03/04/2009	24	580	Bilaterale
F	07/04/2009	25	578	Bilaterale
M	01/05/2009	23	435	Bilaterale
F	15/06/2009	27	812	Bilaterale
M	02/10/2009	25	664	Bilaterale
M	19/07/2009	24	632	Bilaterale
M	28/09/2009	27	809	Bilaterale
F	20/01/2010	24	750	Bilaterale
F	13/05/2010	26	606	Bilaterale
F	11/08/2010	25	690	Bilaterale
M	20/10/2010	25	946	Bilaterale
M	14/03/2011	27	926	Bilaterale

Tabella 2. Timing delle visite oculistiche in neonati pretermine a rischio di ROP.

Prima visita	
<i>Età gestazionale</i>	<i>Epoca del primo esame</i>
<26 settimane	31° settimana di età post mestruale
>26 settimane	4° settimana
Visite successive	
Dopo una settimana o meno dalla visita se: <ul style="list-style-type: none"> • ROP stadio I o II in zona I • ROP stadio III in zona II 	
Dopo 1-2 settimane dalla visita se: <ul style="list-style-type: none"> • Vascolarizzazione che si ferma in zona I senza ROP • ROP stadio II in zona II • ROP in regressione in zona I 	
Dopo 2 settimane dalla visita se: <ul style="list-style-type: none"> • ROP stadio I in zona II • ROP in regressione in zona II 	
Dopo 2-3 settimane dalla visita se: <ul style="list-style-type: none"> • Vascolarizzazione che si ferma in zona II senza ROP • ROP stadio I o II in zona III • ROP in regressione in zona III 	
Fino a quando proseguire lo screening?	
Maturazione retinica completa	
Compimento della 45° settimana di età post concezionale se non presente ROP presoglia o peggiore	

Tabella 3. PEV: parametri di stimolazione.

	PEV transient 60'	PEV steady-state
Stimolo utilizzato	Schermo 40, 5x30, 5 cm	Schermo 40, 5x30, 5 cm
Distanza	58 cm	58 cm
Stimolazioni	Binoculari	Binoculari
Contrasto	90%	90%
Guadagno	50.000	20.000
Frequenza temporale	1.98 Hz	14.16 Hz
Tempo di analisi	250 millisecondi	636 millisecondi
Frequenza spaziale	1.01 cyl/grado	0.5, 1, 2, 3, 5 cyl/grado
Sommazioni	70	30

Tabella 4. PEV: caratteristiche dei tracciati.

PEV	OCCHI
<i>Tracciati ben conformati per latenze, ampiezze e conduzione ($100 \text{ msec} \leq P_{100} \leq 110 \text{ msec}$)</i>	14
<i>Tracciati parzialmente conformati per latenze, ampiezze e conduzione ($110 \text{ msec} < P_{100} \leq 130 \text{ msec}$)</i>	16
<i>Tracciati non conformati: latenze, ampiezze e conduzione gravemente alterati ($P_{100} > 130 \text{ msec}$)</i>	8

Tabella 5. Vizi di refrazione nel campione in esame (47 occhi).

VIZIO DI REFRAZIONE	OCCHI	PERCENTUALE DI CASI
EMMETROPIA	23	48.9%
IPERMETROPIA	10	21.3%
MIOPIA \leq -5D	5	10.6%
MIOPIA $>$ -5D	9	19.1%

Tabella 6. Equivalenti sferici nel campione in esame (47 occhi) (Abbreviazioni: *trattamento monolaterale).

Caso	OD	OS
1	1.25	0.25
2*		1
3	0	0
4*	0	X
5	1.63	1.88
6		5
7	-1	-3
8	3	3,2
9	2.63	2.88
10	0.25	-0.75
11*	0.38	X
12	-5	-7.25
13	1.75	1.75
14	1	1
15	0.5	0.5
16	-5	-4
17	1.5	0.5
18	-1.75	0
19	2	-0.75
20	0.5	0.5
21	2	1
22	1	-2
23	-1.5	-1.5
24	-5	-5
25	4	4

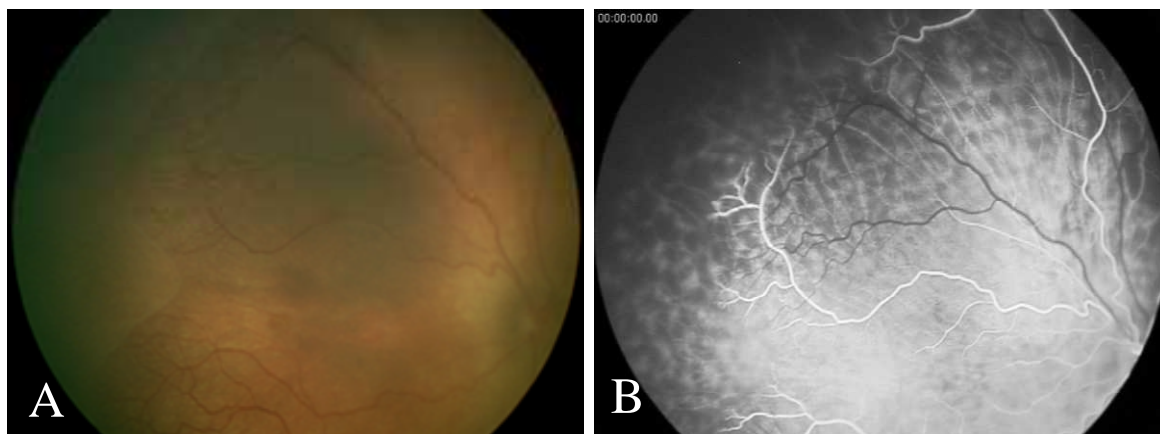


Figura 1. Immagine oftalmoscopica (A) e fluorangiografica in fase precoce (B) di ROP classica III stadio in zona 2.

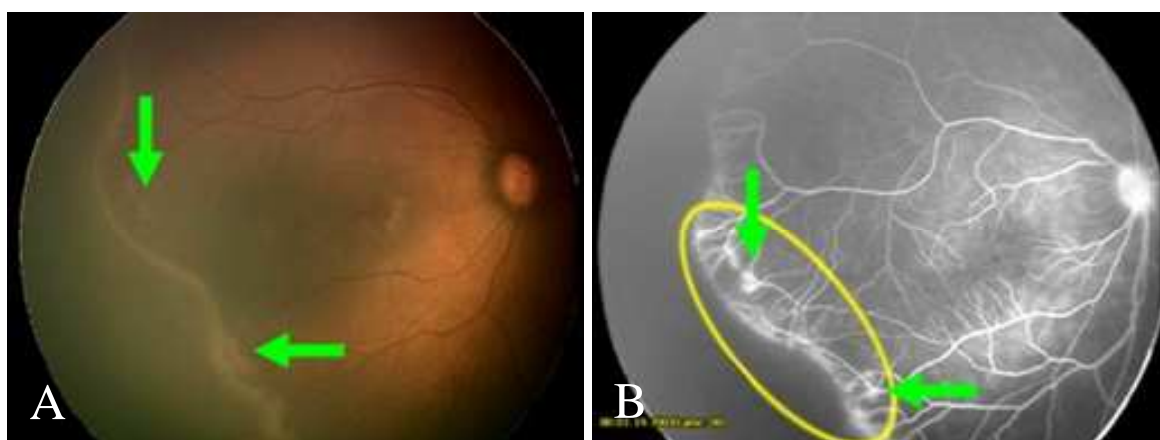


Figura 2. Immagine oftalmoscopica (A) e fluorangiografica (B) di ROP classica. Le frecce verdi indicano le anomalie vascolari. Cerchiato in giallo il *leakage* ridotto in corrispondenza della cresta.

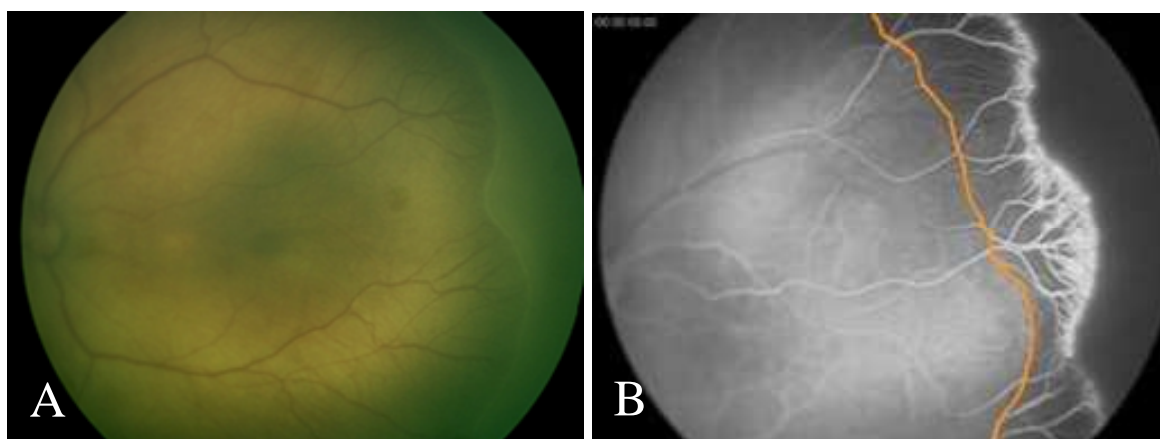


Figura 3. Immagine oftalmoscopica (A) e fluorangiografica (B) di ROP stadio III in zona 2; la linea arancione indica il margine della zona ischemica posteriore alla cresta.

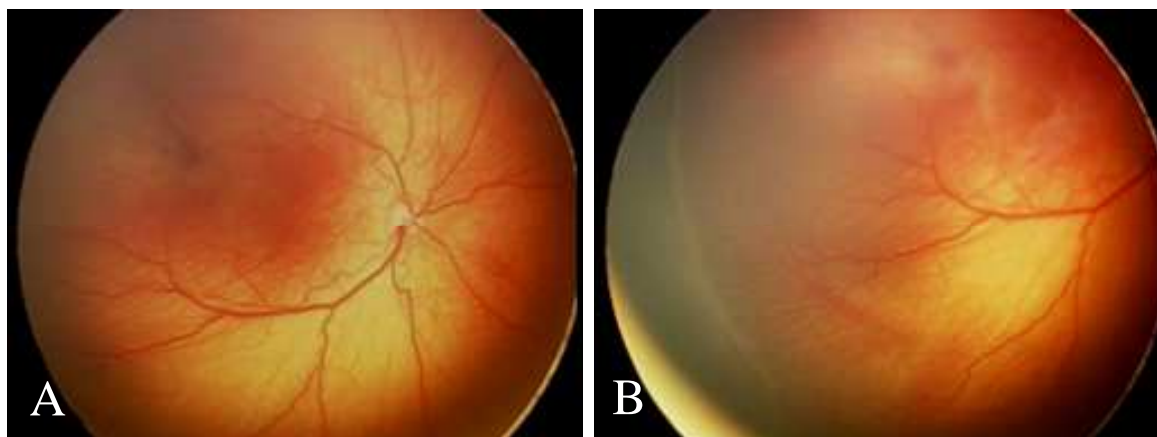


Figura 4. Immagine oftalmoscopica di paziente affetto da ROP stadio III plus in zona 2 media in OD (A). Particolare della periferia infero-temporale in cui si evidenzia la cresta di demarcazione (B).

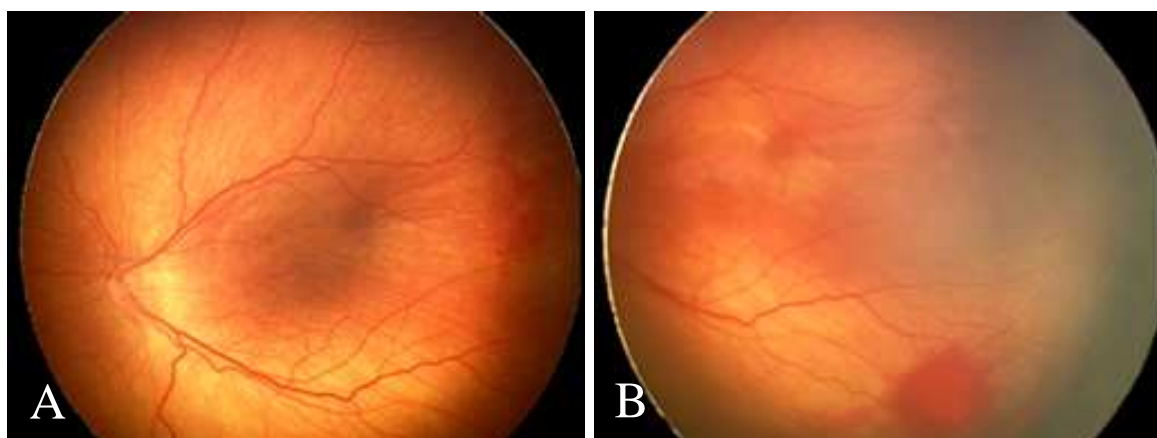


Figura 5. Immagine oftalmoscopica dell'occhio sinistro del medesimo paziente (A). Particolare della periferia infero-temporale con evidente emorragia preretinica (B).

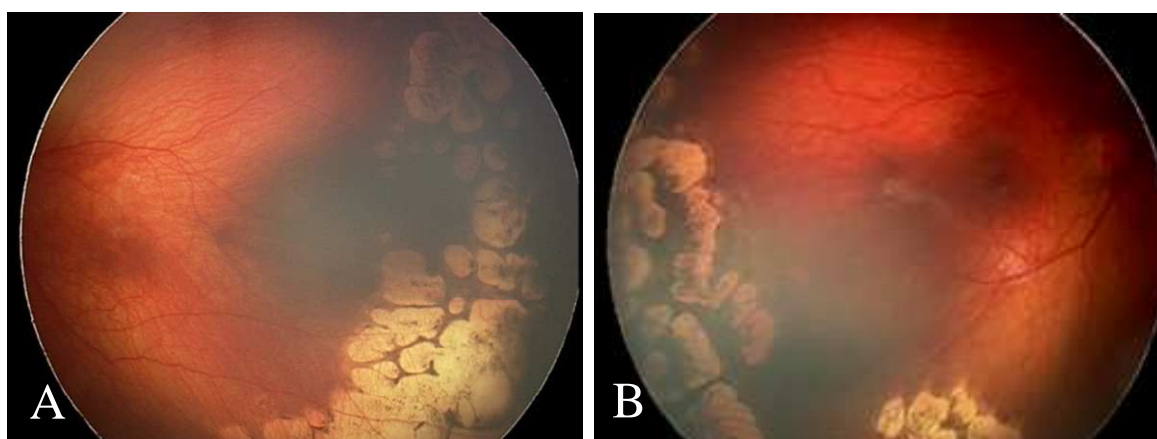


Figura 6. Immagini funduscopiche post-trattamento laser di OS (A) e OD (B) del medesimo paziente.

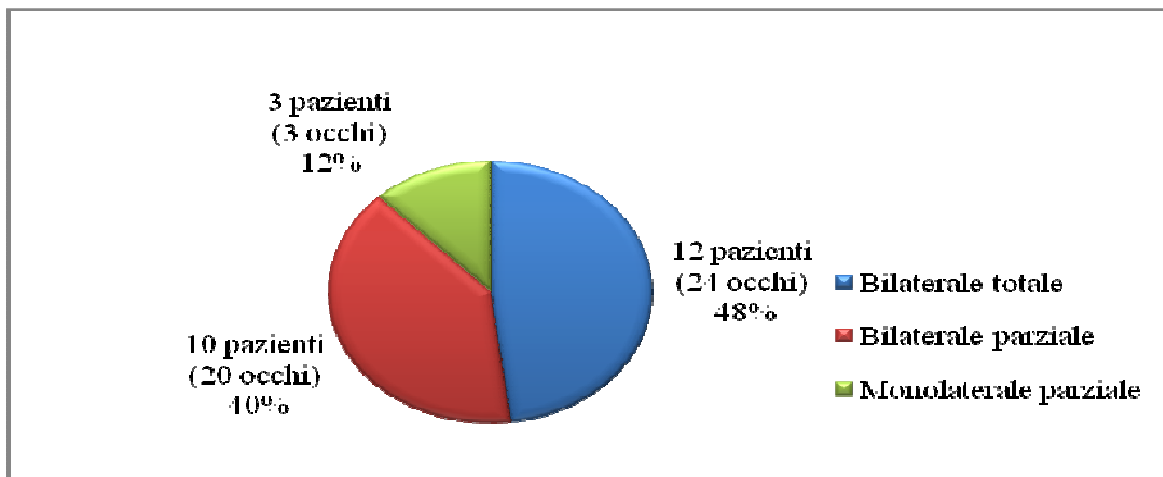


Figura 7. Estensione del trattamento fotocoagulativo nel campione in esame (25 pazienti – 47 occhi).

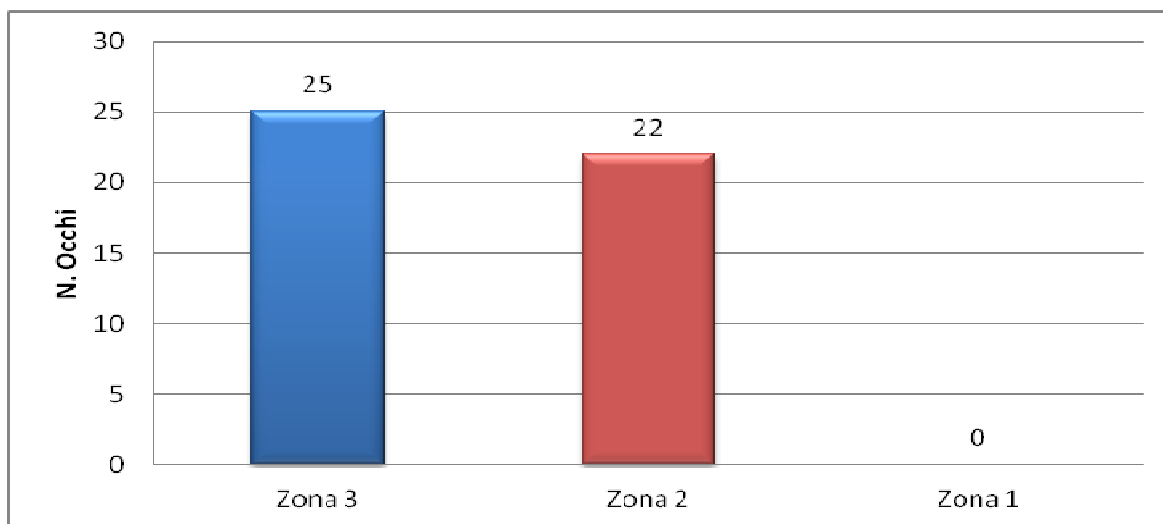


Figura 8. Esiti cicatriziali nei 47 occhi in esame.

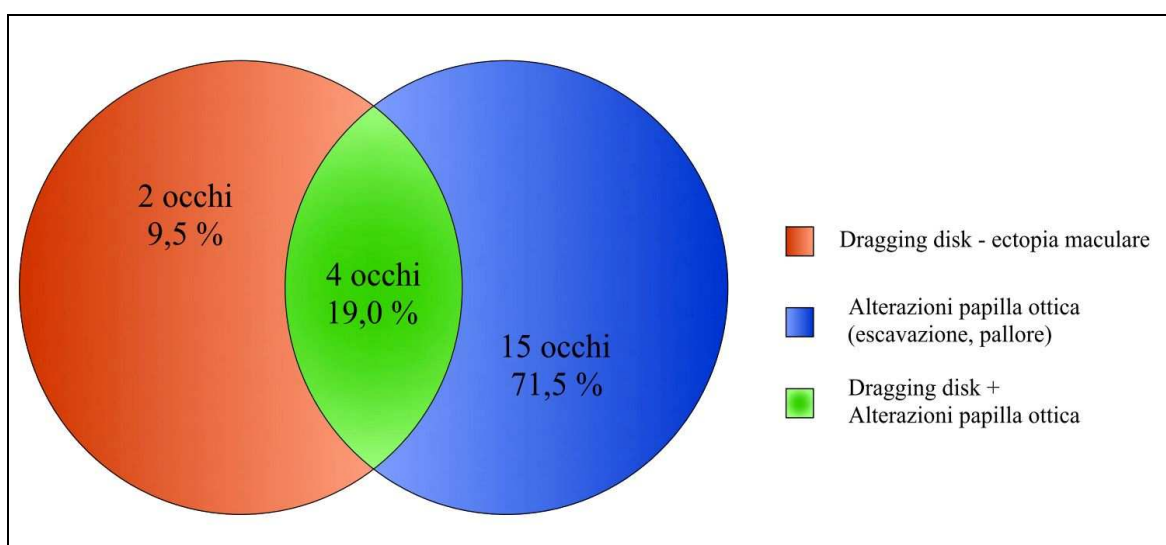


Figura 9. Anomalie del nervo ottico e del polo posteriore.

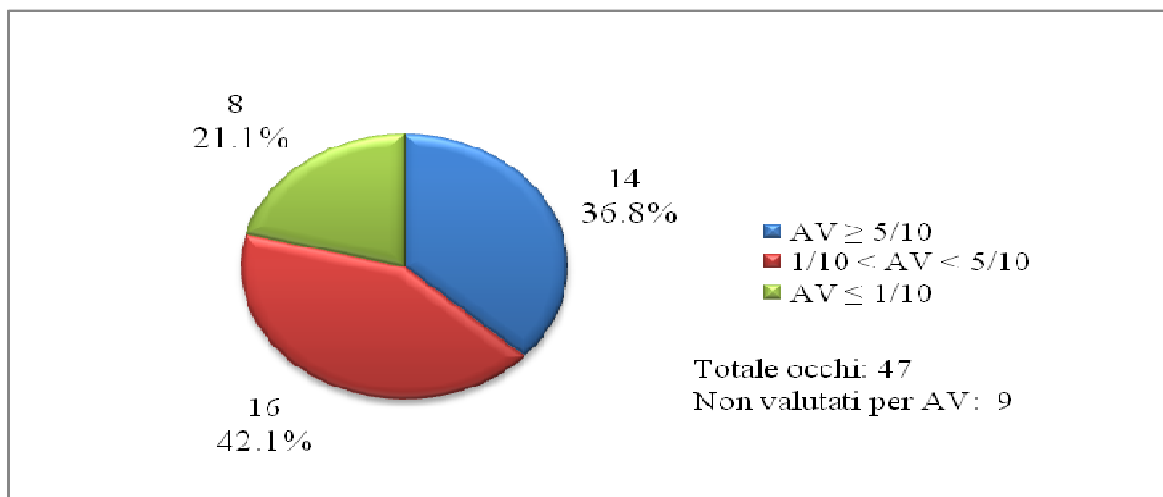


Figura 10. Acuità visiva dopo fotocoagulazione laser (38 occhi).

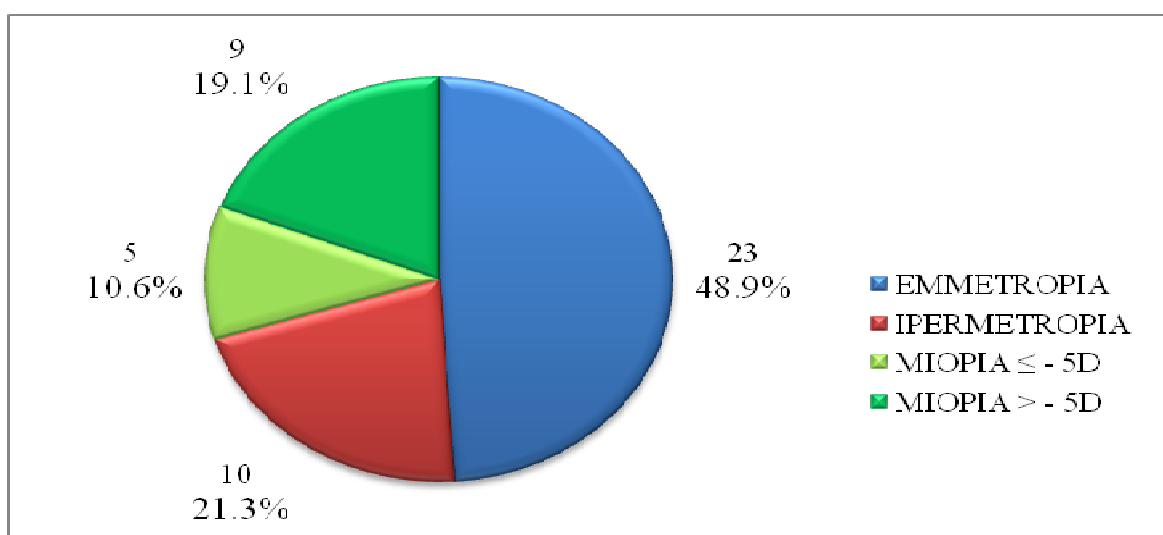


Figura 11. Vizi refrattivi dopo fotocoagulazione laser (47 occhi).

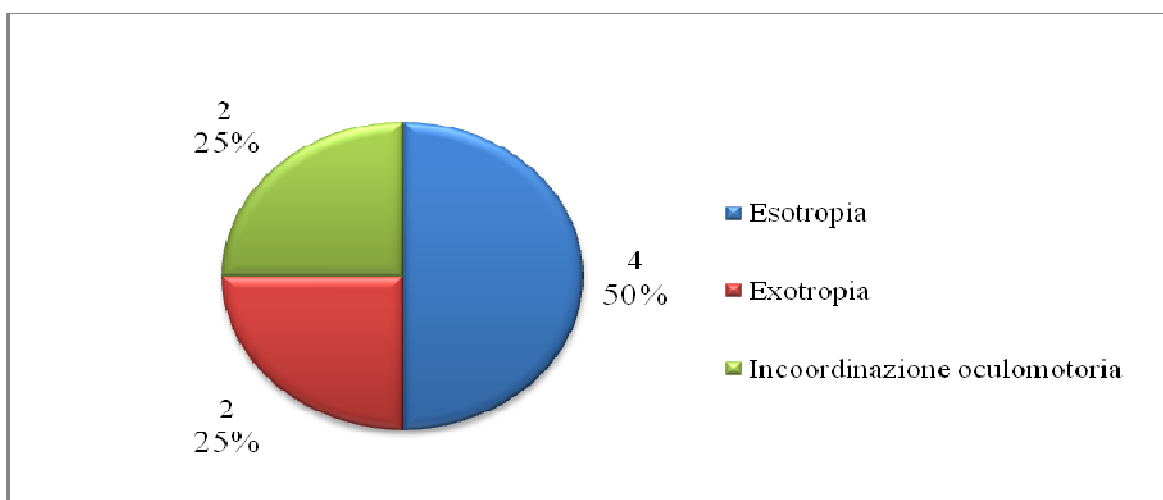


Figura 12. Anomalie oculomotorie dopo fotocoagulazione laser (8 pazienti).

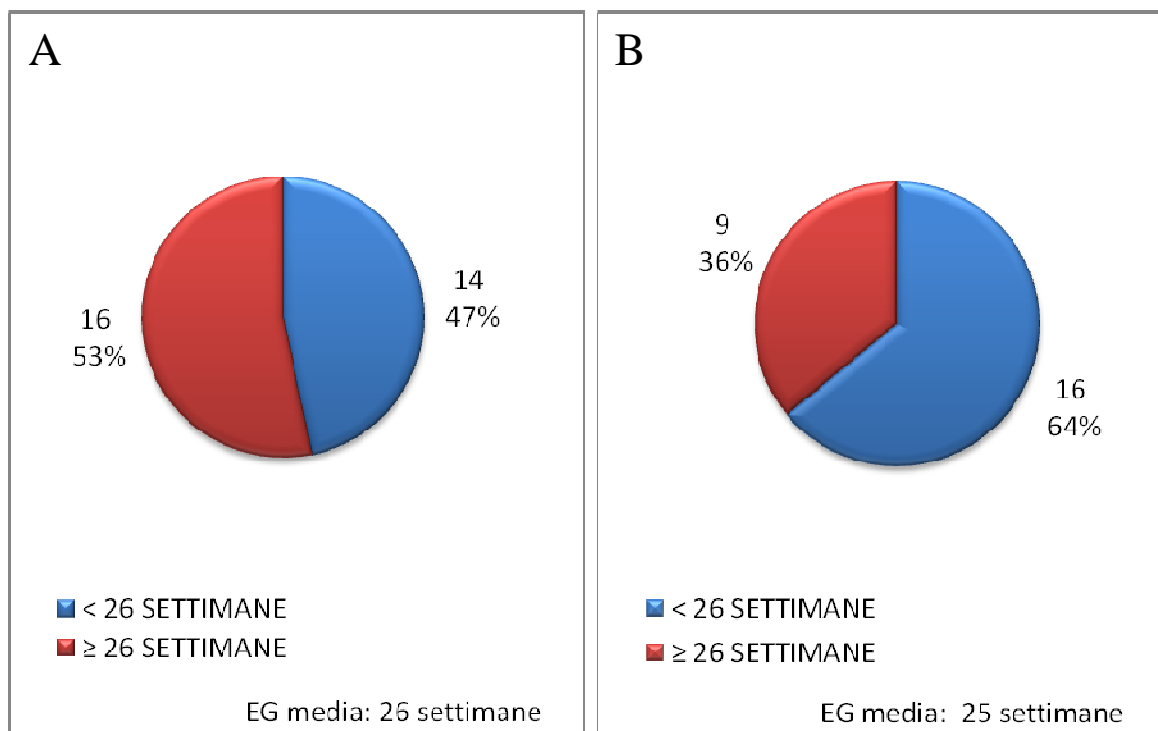


Figura 13. Età gestazionale pretermine con ROP grave criotrattata (1986-2004) – 30 pazienti (A) e età gestazionale pretermine con ROP grave lasertrattata (2006-2011) – 25 pazienti (B).

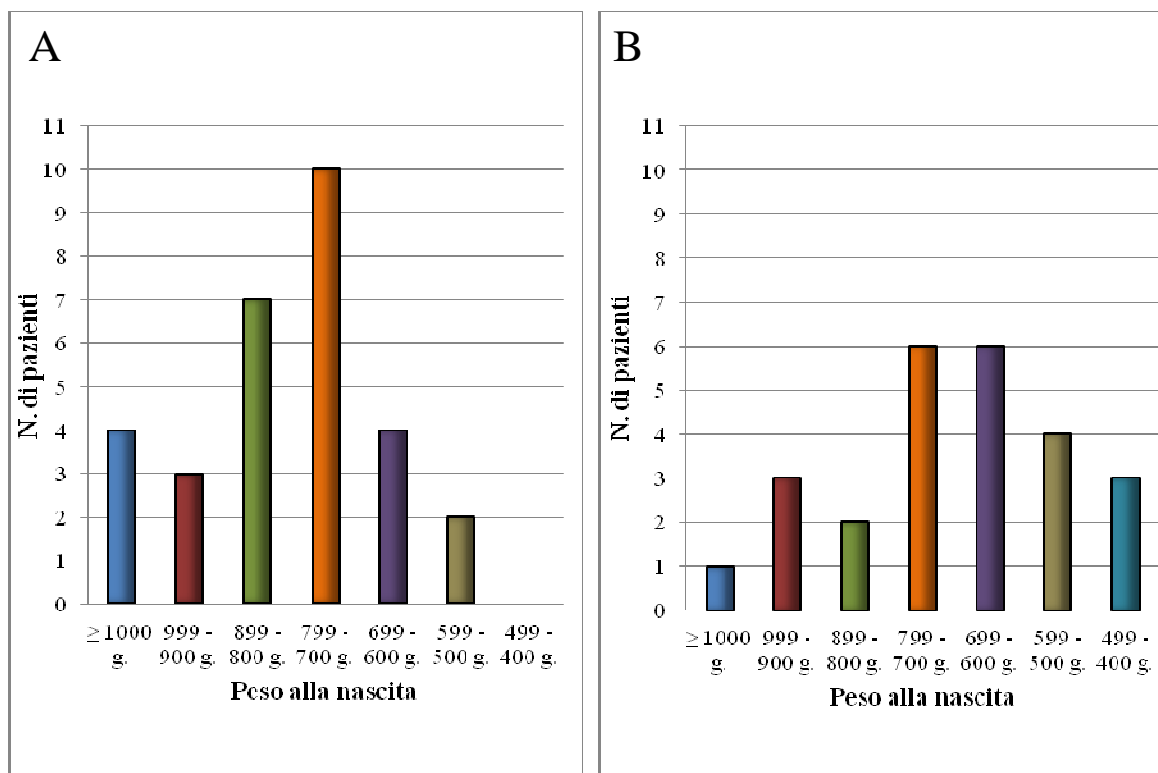


Figura 14. Peso alla nascita studio 1986-2004 (A) e nello studio 2006-2011 (B).

Bibliografia

1. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of vision 2020 – the right to sight. *Bull World Health Organ* 2001;79:227-232.
2. Steinkuller PG, Du L, Gilbert C et al. Childhood blindness. *J AAPOS* 1999;3:26-32.
3. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am J Ophthalmology* 1942;25:203-204.
4. Heath P. Retrolental fibroplasia as a syndrom. *Arch Ophthalmology* 1950;44:245.
5. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasias: a clinical approach. *Med J Aust* 1951;II:48-50.
6. Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasias. *Br J Ophthalmol* 1953;43:513-520.
7. Gibson DL, Sheps SB, Schechter MT et al. Retinopathy of prematurity: a new epidemic? *Pediatrics* 1989;83:486-492.
8. Valentine PH, Jackson JC, Kalina RE et al. Increased survival of low birth weight infants: impact on the incidence of retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1989;84:442-445.
9. Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ et al. The cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 1991;98:1628-1640.
10. Saugstad OD. Oxygen and retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2006; 26(Suppl. 1):S46-50;S63-64.
11. Tasman W. Retinopathy of prematurity: do we still have a problem? *Arch Ophthalmol* 2011;129(8):1083-1086.