

MeB – Pagine Elettroniche

Volume IX

Dicembre 2006

numero 10

APPUNTI DI TERAPIA

Influenze genetiche nella retinopatia del prematuro

*Giorgio Bartolozzi**Membro della Commissione Nazionale Vaccini*

Indirizzo per corrispondenza: bartolozzi@unifi.it

La **Retinopatia del Prematuro (ROP)** è una malattia che deriva dall'alterazione della normale vascolarizzazione della retina in un neonato in via di sviluppo. Il sangue della retina origina dalla circolazione della coroide e della retina (ricordo che l'occhio è rivestito da tre membrane, la sclerotica che è responsabile della colorazione bianca del bulbo, la coroide, la membrana intermedia di colore blu-nero intenso (a volte alla nascita vediamo trasparire il colore scuro della coroide attraverso una sclerotica ancora non ben conformata; in alcuni difetti del collagene il bianco dell'occhio tende al blu) e infine all'interno la retina, che ci permette di vedere). La circolazione della coroide è completa intorno alla 20° settimana di gestazione, quando la circolazione della retina è solo agli inizi.

La vasculogenesi del feto è regolata da molti fattori, incluso il fattore di crescita endoteliale vascolare e varie citochine regolatrici.

Nel nato da parto prematuro la fluttuazione nella tensione di ossigeno e altre variabili, poco conosciute, possono interferire con questi fattori e possono portare a un'anormale neovascolarizzazione della retina. Alla fine, nonostante un precoce riconoscimento e il conseguente intervento dell'oftalmologo pediatrico, si può giungere al distacco di retina e alla cecità.

Quello che colpisce i neonatologi che hanno in cura questi bambini è la diversità dell'interessamento di un occhio in confronto all'altro; questa disparità di sofferenza in una condizione che si ritiene dovuta a fattori che agiscono nello stesso modo e con la stessa intensità in ambedue gli occhi, fa pensare che siano in gioco altri fattori, a parte la tensione di ossigeno e le citochine, più sopra ricordate. La ROP è più estesa e più grave in nati con peso estremamente basso, con una percentuale d'incidenza del 68% nei nati con peso inferiore a 1.250 g e del 93% in nati con peso inferiore a 750 g. Per l'elevata prevalenza e la considerevole morbidità, i ricercatori hanno studiato altri fattori per cercare di prevenire e trattare questa malattia. Ma nonostante tutte le misure intraprese, la ROT rimane un problema comune nei reparti di terapia intensiva neonatale.

Nell'ipotesi che i fattori genetici possano avere un ruolo nel predisporre i neonati allo sviluppo della ROT, è stato intrapreso uno studio per analizzare la ROT nei gemelli pretermine monozigoti e dizigoti al fine di determinare e valutare l'entità della suscettibilità genetica (Bizzarro MJ, Hussain

N, Jonsson B, et al. Genetic susceptibility to retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2006;118:1858-63).

Lo studio, di tipo retrospettivo (1994-2004), è stato condotto in tre centri (di cui due negli Stati Uniti e uno in Svezia), presso i quali sono stati raccolti i dati dei nati gemelli prima della 32° settimana di gestazione, che siano sopravvissuti oltre la 36° settimana di vita postmestruale.

Sono state così raccolte 63 coppie di gemelli monozigoti e 137 coppie di gemelli di zigoti. Sono stati esaminati: l'età gestazionale, il peso alla nascita, il sesso, la sindrome da difficoltà respiratoria, la retinopatia del prematuro, la displasia broncopulmonare, la durata della ventilazione, l'uso della supplementazione di ossigeno e la lunghezza della permanenza in ospedale.

La retinopatia del prematuro è stata diagnosticata da oftalmologi pediatri, presso i tre centri. È stata diagnosticata la retinopatia del prematuro quando è stata rilevata una proliferazione vascolare incompleta o anormale della retina; in tutti i casi venne determinato lo stadio della malattia, secondo la Classificazione dell'International Committee (*Pediatrics* 1984;74:127-33).

Dopo aver controllato i fattori non genetici conosciuti, i fattori genetici sono stati riscontrati responsabili del 70,1% della variabilità della retinopatia del prematuro.

L'identificazione di un'influenza genetica ha portato all'isolamento di geni specifici per alcune malattie, come la malattia di Alzheimer, la schizofrenia e la dislessia. È possibile che scoperte simili possano essere disponibili anche per la ROT, in modo da poter indirizzare i ricercatori verso interventi terapeutici futuri.

CONSIDERAZIONI PERSONALI

Chi ha lavorato nei vecchi reparti prematuri o che negli ultimi decenni ha prestato servizio nei reparti di terapia intensiva neonatale è rimasto colpito sicuramente dal diverso interessamento degli occhi di un nato estremamente pretermine: da un lato una situazione di estrema gravità, con evoluzione verso la cecità e dall'altro lesioni minime.

Chiamato una quarantina di anni fa a partecipare come perito di parte (a favore di un pediatra neonatologo) nel caso di un bambino con queste caratteristiche, impostai la difesa sull'impossibilità che un'eccessiva somministrazione di ossigeno (come sosteneva l'accusa) potesse avere nel caso specifico un'azione così diversa in un occhio e nell'altro, in seguito a un intervento terapeutico, che, attraverso il sangue arterioso, si presuppone si sia distribuito in modo omogeneo in tutto l'organismo. Sostenni che ci doveva essere qualcosa (allora senza alcuna specificazione) a carico dell'occhio più colpito che lo aveva predisposto a più gravi conseguenze in confronto all'altro. La difesa fu necessariamente lunga e

impegnativa, ma, anche per l'intervento di un bravo avvocato della difesa, non potè essere dimostrata una situazione di causa (ossigeno)/effetto (retinopatia del pretermine) e il neonatologo venne assolto, anche se ci fu un indennizzo per il povero bambino.

La lettura di questa pubblicazione mi ha fatto tornare alla mente quella circostanza: è evidente che l'ossigeno somministrato al pretermine è un elemento favorente la retinopatia, esso tuttavia non è il solo, né dobbiamo pensare che sia indispensabile.

Oggi i neonatologi che lavorano in Terapia intensiva neonatale sanno come deve essere fatta la somministrazione di ossigeno, sanno come parlare con i genitori per presentare il rischio di retinopatia e sanno infine che durante il ricovero in reparto, alla dimissione e meglio ancora dopo la dimissione è indispensabile una visita di un oftalmologo pediatrico.