

Actualități în retinopatia de prematuritate

An update in retinopathy of prematurity (ROP)

Abstract

Background. In the last years, the rate of prematurity has continuously increased worldwide while the survival age of premature babies has been decreased. Among the late complications of prematurity, retinopathy of prematurity (ROP) represents one of the pathologies with most serious and potentially invalidating consequences (blinding); its etiology, physiopathological mechanisms and risk factors are not yet completely elucidated. **Objective.** To identify pre- and postnatal factors which increase the risk of developing ROP in our hospital and to revise the actual etiological hypothesis comprised in the medical literature. **Methods.** We performed a 2-year retrospective study (2015-2016) and we analyzed the data from the medical records of premature babies with gestational age of 34 weeks or below admitted in the Neonatology Department of the Emergency University Hospital in this period; among these patients, those who developed ROP were selected and we analyzed any possible association between the severity of illness and different pre- or postnatal factors. **Results.** Incidence of ROP in our study was of 16.5% among all premature babies, but higher (35.5%) in the selected group (≤ 34 weeks of gestation). Risk factors for developing ROP were determined to be the following: small gestational age and weight, prolonged oxygenotherapy, hypoxic or hyperoxic episodes, blood transfusions, intraventricular haemorrhage, corticotherapy, treatment with dopamine, parenteral nutrition; among potential prenatal causes, our study has identified intrauterine growth restriction (IUGR) as a risk factor for developing ROP. **Conclusions.** ROP is a multifactorial disease, influenced by postnatal care, but prenatal conditions and inherent, epigenetic factors seem to have also an important role. The classical theories according to which ROP is considered to be determined by low gestational age and prolonged oxygenotherapy need to be revised and completed with new extended thorough investigations. The results of these investigations could influence the actual medical practice everywhere. **Keywords:** ROP, retinopathy of prematurity, premature

Rezumat

Rata prematurității este în continuă creștere la nivel mondial, iar vârsta de gestație la care s-a reușit supraviețuirea și recuperarea prematurilor a scăzut în ultimii ani. Dintre complicațiile tardive ale prematurității, retinopatia de prematuritate (ROP) reprezintă o patologie cu consecințe grave și potențial invalidant (orbire), ale cărei cauze, mecanisme de producere sau condiții favorizante sunt încă incomplet elucidate. **Obiectiv.** Identificarea unor factori pre- și postnatali care cresc riscul de apariție a ROP și revizuirea ipotezelor etiologice existente în literatura de specialitate prin prisma experienței personale, a cazuisticii secției de Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență București. **Metodă.** Am efectuat un studiu retrospectiv pe doi ani (2015-2016), în care am analizat foile de observație ale tuturor nou-născuților prematuri cu vârsta de gestație egală sau mai mică de 34 de săptămâni internați în secția de Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență București; dintre acești pacienți s-au identificat cei care au dezvoltat ROP și s-au investigat posibile asocieri între frecvența și gravitatea bolii și anumiți factori pre- sau postnatali. **Rezultate.** Incidența ROP în studiul nostru a fost de 16,5%, raportat la toți prematurii, și de 35,5%, în lotul selecționat. Factori favorizanți ai apariției ROP au fost: imaturitatea, greutatea mică la naștere, oxigenoterapia prelungită, episoadele de hipo- și hiperoxie, transfuziile de sânge, hemoragia intraventriculară, tratamentul cu cortizon și dopamină, necesarul crescut de nutriție parenterală; dintre posibilele cauze care acționează prenatal a fost identificată o asocieră mai frecventă între ROP și retardul de creștere intrauterină (RCIU). **Concluzii.** ROP este o boală cu etiologie multifactorială influențată de îngrijirile postnatale, dar și condițiile prenatale, posibil și factorii intrinseci, epigenetici, au un rol foarte important. Teoriile clasice în care ROP este considerată a fi determinată de vârsta mică de gestație și oxigenoterapia prelungită trebuie revizuite și completate prin studii extinse și aprofundate. Eventualele descoperiri ar putea influența modelele de practică medicală actuale. **Cuvinte-cheie:** ROP, retinopatie de prematuritate, prematur

Adriana Dan¹,
Valeriu
Horhoianu²

1. Departament
Neonatologie, SUUB
2. Departament
Obstetrică-Ginecologie
SUUB,
UMF „Carol Davila”
București

Autor de corespondență:
Dr. Adriana Mihaela Dan
e-mail: amedeneo@
yahoo.com

Introducere

Nașterea prematură (definită prin vârsta de gestație sub 37 de săptămâni complete sau 259 de zile) este o cauză importantă de mortalitate și morbiditate infantilă. Prin complicațiile ei, prematuritatea generează 35% dintre toate decesele survenite la nivel mondial și 50% dintre decesele neonatale⁽¹⁾.

Morbiditatea asociată prematurității este, de asemenea, foarte importantă și se extinde până la vârste mari, cu implicații sociale și costuri economice enorme

pentru familie și societate. Dintre complicațiile tardive pe care le dezvoltă nou-născutul prematur, retinopatia de prematuritate (ROP) este o tulburare a dezvoltării vasculare retiniene, care evoluează spre vindecare sau spre grade diferite de deficite de vedere, mergând până la orbire⁽²⁾. Într-un studiu efectuat în SUA, retinopatia de prematuritate a fost desemnată a doua cauză importantă de orbire la copil, după cecitatea corticală⁽³⁾. Incidența retinopatiei de prematuritate diferă mult de la o țară la alta, formele severe cunoscând o explozie a

Primit:
20.08.2017
Acceptat:
3.09.2017

numărului de cazuri în țările cu venituri mai reduse, unde se estimează că, anual, 50000 de nou-născuți orbesc ca urmare a acestei boli⁽⁴⁾. În SUA, aproximativ 65% dintre copiii cu greutate mai mică de 1250 g și 80% dintre copiii cu greutate sub 1000 g dezvoltă un grad de ROP⁽³⁾. Din punct de vedere epidemiologic, există diferențe de la o regiune la alta, țările cu venituri mici și medii raportând cazuri de ROP la vârste de gestație și greutatea mai mari comparativ cu țările dezvoltate⁽⁵⁾.

Clasic, este considerată certă influența vârstei de gestație și a greutății mici la naștere asupra incidenței ROP (relație invers proporțională). A fost discutat mult și acceptat ca un factor de risc important oxigenoterapia prelungită sau cu concentrații mari de oxigen, aici însă existând în prezent controverse, cauzate de evoluția inconstant favorabilă a bolii după administrare de oxigen; un studiu efectuat în SUA a demonstrat că administrarea de oxigen suplimentar prematurilor cu ROP stadiul 2 a fost benefică, însoțindu-se de reducerea numărului de cazuri care au evoluat spre stadiul 3⁽⁶⁾.

Au mai fost menționate în decursul timpului corelații nefavorabile între gravitatea ROP și alte condiții patologice asociate prematurității: hemoragia intraventriculară, sepsisul, necesarul de transfuzii, expunerea la lumină. Relativ recent a fost descoperită legătura între alimentație, creșterea ponderală și riscul mai redus de a face ROP la nou-născuții care prezintă curbă ponderală rapid ascendentă^(7,8). Nivelul seric al factorului de creștere insulin-like IGF1 (somatomedina), care este un indicator al statusului anabolic al organismului, pare să confirme că o creștere ponderală pre- și postnatală adecvată a prematurului poate să fie un indicator pentru riscul redus de a dezvolta ROP^(2,9,10).

Nu au fost descrise până în prezent în literatură asocieri între condiții patologice materne sau alți factori prenatali și frecvența de apariție sau gravitatea ROP; un studiu anterior efectuat tot în clinica Spitalului Universitar de Urgență București în 2015, în colaborare cu colegii obstetricieni, a identificat ca potențiali factori de risc prenatali: preeclampsia/eclampsia, corioamniotita, diabetul zaharat matern, obezitatea, FIV, retardul de creștere intrauterină (RCIU), sarcina multiplă⁽¹¹⁾.

Scopul studiului actual a fost de a verifica aceste noi ipoteze și de a identifica corelații semnificative statistic între diverși factori pre- sau postnatali și riscul de apariție a ROP.

Material și metodă

Am efectuat un studiu retrospectiv pe doi ani (2015-2016), în care am analizat foile de observație ale tuturor nou-născuților prematuri internați în secția de Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență București. Au fost incluși în lot doar nou-născuții cu vârsta de gestație egală sau mai mică de 34 de săptămâni; acești nou-născuți au fost subîmpărțiți în patru categorii, în funcție de vârsta de gestație: între 32 și 34 de săptămâni de gestație, 29-31 săptămâni, 26-28 săptămâni și sub 26 de săptămâni. Nou-născuții au fost examinați oftalmologic, prin oftalmoscopie

indirectă, la 3-4 săptămâni de viață, conform protocolului Programului Național de Prevenire a ROP, de către același oftalmolog. S-au selectat ulterior acei prematuri care au fost diagnosticați cu ROP la examenul oftalmologic și s-au analizat condițiile pre- și postnatale comune și mai frecvente în aceste cazuri. Au fost excluși din studiu prematurii cu malformații congenitale, boli ereditare de metabolism sau cei care au prezentat complicații acute grave, care au dus la deces înainte de finalizarea studiului. Lotul-martor, format din prematuri cu aceleași caracteristici, dar care nu au dezvoltat ROP, a fost analizat comparativ, luând în considerare aceleași variabile.

Pentru clasificarea ROP s-au utilizat criteriile de severitate stabilite de Comitetul Internațional pentru Clasificarea ROP (stadiile 1-5, boala prag, pre-prag, factor plus absent/prezent). Examinările oftalmologice au fost seriate la același copil, la un interval de 1-2 săptămâni, la recomandarea medicului oftalmolog, până când examenul polului posterior al ochiului a fost normal (cu sau fără tratament).

Analiza statistică s-a făcut cu ajutorul programului SPSS; pentru comparația lotului-martor cu cel de control s-a utilizat testul Chi pătrat. Nivelul de semnificație statistică a fost de 0,05.

Rezultate

În perioada studiată (1.01.2015-31.12.2016), în secția de Neonatologie a Spitalului Universitar de Urgență au fost internați 6255 de nou-născuți, născuți local sau transferați din unități sanitare de nivel inferior. **Rata prematurității** (nou-născuți cu vârsta de gestație sub 37 de săptămâni de gestație) a fost de **12,5%** (787 de nou-născuți). Mortalitatea neonatală în rândul prematurilor a fost de 6,93% în 2015 și 4,33% în 2016. **Numărul prematurilor ≤34 săptămâni** de gestație care au fost luați în considerare în studiul de față (după excluderea deceselor până într-o lună de viață) a fost de 366 (5,85%). Aceștia au fost subîmpărțiți în funcție de vârsta de gestație, conform tabelului 1.

Repartiția în funcție de greutate a prematurilor internați în maternitatea SUUB în perioada studiului a fost următoarea (tabelul 2).

Din totalul prematurilor incluși în studiu s-au separat cei diagnosticați cu ROP de cei fără ROP (lot-martor). Numărul de prematuri diagnosticați cu ROP a fost de **130 de cazuri (35,5%)**. Lotul-martor (prematuri fără ROP) a fost de 236 de cazuri (64,5%).

Raportat la gravitatea ROP, au fost diagnosticate 63 de cazuri (**17,2%**) de ROP **stadiul 1**, 39 de cazuri (**10,6%**) de ROP **stadiul 2** și 28 de cazuri (**7,7%**) de ROP **stadiul 3** din totalul pacienților (n=366). Prezența **factorului plus** (gravitate crescută) s-a diagnosticat la 25 de pacienți (**6,8%**). Nu au fost diagnosticați nou-născuți cu ROP în stadiul 4 sau 5. Nou-născuții cu ROP în stadiul 3 sau cu factor plus prezent au fost tratați cu laserterapie (fotocoagulare) sau injectare intraoculară de bevacizumab (avastin). Incidența și

Tabelul 1 Distribuția în funcție de vârsta de gestație a nou-născuților din lot (n=366)

Nr. crt.	Vârsta de gestație	Număr	%
1	32-34 SG	214	58,5%
2	29-31 SG	90	24,6%
3	26-28 SG	37	10,1%
4	Sub 26 SG	25	6,8%

Vârsta gestațională medie a fost de 31,26 (+/- 2,82) săptămâni de gestație.

Tabelul 2 Distribuția în funcție de greutate a nou-născuților din lot (n=366)

Nr. crt.	Greutatea la naștere	Număr	%
1	Peste 2500 g	17	4,6%
2	2000-2500 g	107	29,2%
3	1500-1999 g	131	35,8%
4	1000-1499 g	74	20,2%
5	Sub 1000 g	37	10,1%

Greutatea medie la naștere a fost de 1728,07 g (+/- 477,64).

Tabelul 3 Distribuția incidenței și gravității ROP pe vârste de gestație și greutate

	Total PM VG≤34	ROP 1	%	ROP 2	%	ROP 3	%	ROP 1,2,3	%	FP	%
		63		39		28		130		25	
Greutate											
≥2500 g	17	2	11,8	0	0	0	0	2	11,8	0	0
2000-2500 g	107	4	3,7	2	1,9	0	0	6	5,6	0	0
1500-1999 g	131	28	21,4	14	10,7	3	2,3	45	34,4	3	2,3
1000-1499 g	74	24	32,4	14	18,9	12	16,2	50	67,6	10	13,5
Sub 1000 g	37	5	13,5	9	24,3	13	35,1	27	73	12	32,4
VG											
32-34 SG	214	30	14	11	5,1	4	1,9	45	21	2	0,9
29-31 SG	90	22	24,4	19	21,1	7	7,8	48	53,3	5	5,6
26-28 SG	37	6	16,2	8	21,6	13	35,1	27	73	14	37,8
≤26 SG	25	5	20	1	4	4	16	10	40	4	16

Tabelul 4 Analiza comparativă lot control - lot-martor, în funcție de greutate și de vârsta de gestație

	Total PMVG≤34	ROP 1,2,3	%	Fără ROP	%
		130 de cazuri		236 de cazuri	
Greutate					
≥2500 g	17	2	11,8	15	88,2
2000-2500 g	107	6	5,6	101	94,4
1500-1999 g	131	45	34,4	86	65,6
1000-1499 g	74	50	67,6	24	32,4
Sub 1000 g	37	27	73	10	27
VG					
32-34 SG	214	45	21	169	79
29-31 SG	90	48	53,3	42	46,7
26-28 SG	37	27	73	10	27
≤26 SG	25	10	40	15	60

Tabelul 5 Distribuția în funcție de sex a pacienților în cele două loturi (n=366)

Sex	ROP 1	ROP2	ROP3	ROP total	Fără ROP
	63 de cazuri	39 de cazuri	28 de cazuri	130 de cazuri	236 de cazuri
Feminin	31	19	16	66 (39,3%)	102 (60,7%)
Masculin	32	20	12	64 (32,3%)	134 (67,7%)

Tabelul 6 Distribuția în funcție de grupul sangvin al nou-născuților din lot (n=333, 33 de valori lipsesc, nu s-a lucrat această determinare)

Grup SGV	ROP1	ROP2	ROP3	ROP Total	Fără ROP
O I	23 (17,8%)	17 (13,2%)	9 (7%)	49 (38%)	80 (62%)
A II	23 (16,9%)	17 (12,5%)	15 (11%)	55 (48,4%)	81 (51,6%)
B III	9 (17,3%)	4 (7,7%)	1 (1,9%)	14 (26,9%)	38 (73,1%)
AB IV	2 (12,5%)	1 (6,3%)	3 (18,8%)	6 (37,5%)	10 (62,5%)
Total	57	39	28	124	209

gravitatea ROP pe vârste de gestație și greutate este prezentată în tabelul 3.

Repartiția pe sexe a pacienților cu ROP în lotul studiat a fost următoarea: din 366 de prematuri ≤ 34 SG, 168 (45,9%) au fost de sex feminin, iar 198 (54,1%) au fost de sex masculin.

După grupul sangvin, distribuția pacienților din lotul studiat este prezentată în tabelul 6.

După excluderea deceselor, dintre prematurii incluși în studiu, 97 sunt proveniți din **sarcini gemelare** și 11 din **sarcini triple**. Dintre gemeni, 30 de copii (30,9%) au fost diagnosticați cu un grad de ROP: 11 copii (11,3%) - ROP 1, 10 copii (10,3%) - ROP 2 și 9 copii (9,3%) - ROP 3 (n=97). Dintre nou-născuții rezultați din sarcini triple, 5 copii (45,4%) au avut ROP, 2 stadiul 1 (27,2%) și doi în stadiul 3 (18,1%).

De menționat că, dintre gemeni, la 11 perechi din 15 au fost **afecțați ambii copii** (73,3%). Din celelalte cazuri în care a fost afectat un singur geamăn, acesta a fost al doilea. Și în ceea ce privește tripleții, cei 5 prematuri care au făcut ROP au provenit din sarcini diferite, afectați fiind tot al doilea și/sau al treilea frate.

Fertilizarea in vitro (FIV) (N=339) a fost asociată cu ROP în 10 cazuri (34,5%), 6 nou-născuți au fost diagnosticați cu ROP 1, iar 4 nou-născuți au prezentat ROP 2. În lotul-martor (copii fără ROP) au fost 19 sarcini obținute prin FIV (65,5%).

Patologiile materne întâlnite cel mai frecvent la prematurii din lot sunt redate în tabelul 7.

Influența diferiților factori de risc postnatali asupra apariției ROP este ilustrată în tabelul 8.

Discuții și analiza rezultatelor

O primă observație asupra rezultatelor studiului de față se referă la faptul că incidența ROP la prematuri în general este de 16,5%, dar crește semnificativ la nou-născuții cu vârsta de gestație ≤ 34 de săptămâni (35,5%); la vârste de gestație sub 28 de săptămâni incidența este chiar de 73%, iar sub greutatea de 1500 g, de 67,6%, similar cu datele din literatură, care consideră vârsta de gestație și greutatea invers proporționale cu riscul de a dezvolta ROP^(2,3). Și gravitatea bolii este similar corelată cu vârsta de gestație: se observă că ROP 1 este întâlnită cel mai frecvent la vârste de gestație de peste 29 de săptămâni, în timp ce ROP 2 și 3, precum și prezența factorului plus sunt cel mai frecvent întâlnite la nou-născuții cu vârstă de gestație sub 28 de săptămâni și greutate sub 1000 g.

De remarcat însă în studiul nostru că nu există totuși o relație invers proporțională absolută între vârsta de gestație și riscul de a face ROP, boala fiind mai frecventă la prematurii născuți la 26-28 de săptămâni de gestație, comparativ cu cei sub 26 de săptămâni. Un procent mare, de 60%, dintre prematurii cu vârsta de gestație sub 26 de săptămâni nu fac ROP, ceea ce pledează pentru o importanță mai mare a greutății comparativ cu vârsta de gestație în determinismul ROP și pentru existența unor alți factori determinanți sau protectori.

Analiza distribuției ROP pe sexe nu indică diferențe semnificative statistic în funcție de sex ($p \geq 0,05$). De asemenea, comparația celor două loturi în funcție de grupul sangvin arată că nu sunt diferențe semnificative statistic între cele patru categorii ($p \geq 0,05$), deși într-o cercetare

Tabelul 7 Distribuția patologiei materne la prematurii din lotul studiat (n=366)

Patologie de sarcină	Nr. gravide	ROP 1 63		ROP 2 39		ROP 3 28		ROP 1,2,3 130		Fără ROP 236	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
HTA	45	10	22,2	6	13,3	3	6,7	19	42,2	26	57,8
DZ	5	1	20	1	20	0	0	2	40	3	60
Anemie	18	3	16,7	3	16,7	2	11,1	8	44,4	10	55,6
Boli hematologice (altele)	17	6	35,3	2	11,8	1	5,9	9	52,9	8	47,1
Infecție	33	14	15,7	11	12,4	8	9,0	33	37,1	56	62,9
RCIU	13	4	30,8	5	38,5	3	23,1	12	92,3	1	7,7
Trombofilie	31	5	16,1	6	19,4	1	3,2	12	38,7	19	61,3
Hemoragii	26	9	25	5	13,9	0	0	14	38,9	22	61,1
Disgravidie edematoasă	14	1	7,1	1	7,1	1	7,1	3	21,4	11	78,5
Boli cardiace	7	1	14,3	1	14,3	0	0	2	28,6	5	71,4

HTA=hipertensiune arterială, DZ=diabet zaharat, RCIU=retard de creștere intrauterină

S-au mai înregistrat 43 de sarcini cu alte patologii, 44 de sarcini neinvestigate și 70 fără patologie; mai multe gravide au avut patologii asociate.

Tabelul 8 Corelația între diverși factori postnatați și frecvența de apariție a ROP

	ROP 1 63 d e cazuri		ROP 2 39 de cazuri		ROP 3 28 de cazuri		Total ROP 130 de cazuri		Fără ROP 236 de cazuri	
	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
O ₂ sub 7 zile	37	16,4	13	5,8	5	2,2	55	24,3	171	75,7
O ₂ 8-14 zile	12	25	7	14,6	4	8,3	23	47,9	25	52,1
O ₂ peste 14 zile	12	17,4	19	27,5	19	27,5	50	72,5	19	27,5
Fără O ₂	2	8,7	0	0	0	0	2	8,7	21	91,3
Hipoxie (n=148)	29	19,6	23	15,5	18	12,2	76	47,3	78	52,7
Hiperoxie (n=207)	49	23,7	32	15,5	25	12,1	106	51,2	101	48,8
Hipoglicemie	39	19	23	11,2	13	6,3	75	36,6	130	63,4
Transfuzii 1-2	28	33,7	15	18,1	8	9,6	51	61,4	32	38,6
Transfuzii ≥3	7	13,5	15	28,8	17	32,7	39	75	13	25
Fără transfuzii	28	12,1	9	3,9	3	1,3	40	17,3	191	82,7
Total transfuzii (n=231)	63	59,3	39	50,8	28	43,6	130	153,7	236	146,3
Hemoragie i.v.	28	24,6	20	17,5	24	21,1	72	63,2	42	36,8
Sepsis	0	0	0	0	2	40	2	40	3	60
Cortizon	26	22,8	23	20,2	20	17,5	69	60,5	45	39,5
Dopamină	17	16,3	23	22,1	22	21,2	62	59,6	42	40,4
Fototerapie	47	18,3	31	12,1	17	6,6	95	37	162	63
Alimentați cu LM	34	15,4	28	12,7	20	9	82	37,1	139	62,9
Alimentați cu LP	13	25,5	6	11,8	3	5,9	22	43,1	29	56,9
Alimentație mixtă	15	18,1	5	6	4	4,8	24	28,9	59	71,1
PEV ≤14 zile (n=133)	47	20	20	8,5	8	3,4	75	31,9	160	68,1
PEV ≥15 zile	15	18,3	19	23,2	20	24,4	54	65,9	28	38,4
Fără PEV (n=231)	1	2	0	0	0	0	1	2	48	98
Spor ponderal <7 zile (n=198)	30		17	8,6	10	5,1	57	28,8	141	71,2
Spor ponderal >7 zile (n=163)	33	20,2	22	13,5	18	11	73	44,8	90	55,2

anterioară condusă tot în clinica noastră, în 2014, dintre pacienții incluși în studiu, cei care au dezvoltat ROP au avut predominant grupul de sânge AII, față de cei fără ROP, care au avut grupul sangvin majoritar OI⁽¹²⁾.

În ceea ce privește gemelăritatea, cifrele rezultate din studiul nostru arată că nu există un risc crescut pentru copiii proveniți din sarcini multiple de a dezvolta ROP ($p \geq 0,05$). Dintre cei 108 prematuri proveniți din sarcini gemelare sau triple, 35 de copii dezvoltă o formă de ROP (32,4%), în timp ce 73 (67,6%) nu fac această complicație. Mai interesant este că, deși în majoritatea cazurilor sunt afectați ambii/toți frații, în situația în care numai unul din doi (sau din trei) frați sunt afectați, complicația interesează al doilea sau al treilea copil; acest lucru s-ar putea explica prin riscul mai mare de a suferi hipoxie la naștere, fapt cunoscut în literatură pentru al doilea sau al treilea făt din sarcinile multiple⁽¹³⁾.

Deși nu a fost demonstrată până în prezent o legătură dintre anumite afecțiuni materne sau patologia sarcinii și riscul nou-născutului de a dezvolta ROP, am analizat frecvența acestora în cazul pacienților cu diferite stadii de ROP și am observat o frecvență mai mare a sarcinilor cu risc infecțios, cu HTA, anemie și trombofilie, dar, comparativ cu prematurii fără ROP, fără semnificație statistică ($p \geq 0,05$).

Interesant este că, deși nu au fost cazuri foarte numeroase, analiza statistică comparativă a lotului pacienților cu ROP și a lotului-martor a scos la lumină o corelație importantă între prematurii cu RCIU și ROP ($p < 0,05$). Acest lucru pledează pentru ipoteza că etiologia ROP include și factori antenatali. Explicația ar putea fi că pacienții cu RCIU au un nivel seric scăzut de factor de creștere insulin-like (IGF1), care reprezintă un stimul pentru proliferarea, creșterea și supraviețuirea celulelor neuronale și a retinei (ca parte a sistemului nervos central - SNC)^(10,14). Studiul ELGAN (Extremely Low Gestational Age Newborns), care a urmărit dezvoltarea copiilor prematuri sau cu greutate foarte mică la naștere pe o perioadă de doi ani postnatal, a scos la iveală, printre altele, că nou-născuții cu greutate mică la naștere, în special cei cu RCIU, au un răspuns inflamator sistemic în primele săptămâni de viață mult mai puternic și de durată mai îndelungată decât cei cu greutate normală pentru vârsta de gestație. Acest substrat inflamator a fost suspectat că ar influența negativ și dezvoltarea vascularizației retiniene, contribuind la gravitatea acestei complicații de prematuritate. Tot mecanismul inflamator pare să explice și de ce acești copii au prezentat, în timp, cele mai multe afectări ale SNC, modificări structurale decelabile la ecografia transfontanelară sau dizabilități de învățare mai târziu^(14,15,16). Alți autori consideră RCIU ca un indicator important pentru o probabilitate crescută de apariție a unor fenomene epigenetice; copiii cu greutate mică la naștere dezvoltă mai frecvent ROP, boală pulmonară cronică, diabet, afecțiuni cardiace etc.^(17,18).

Dintre factorii postnatali asociați cu risc crescut de a dezvolta ROP, analiza statistică a confirmat și în studiul de față că expunerea prelungită la oxigen (peste 14 zile), episoadele de hipoxie la naștere și hiperoxia

generată de oxigenoterapia incomplet controlată sunt implicate în fiziopatologia acestei complicații ($p < 0,05$).

Anemia neonatală și necesarul de transfuzii crescute sunt asociate și în studiul nostru în procente foarte mari cu apariția ROP ($p < 0,05$); cu cât este mai mare numărul de transfuzii, cu atât boala este mai frecventă (în literatură sunt citate procente de 9% risc adăugat pentru fiecare transfuzie)⁽¹⁹⁾. Studiul nostru relevă și că gravitatea bolii este mai mare la un număr de transfuzii crescut (prematurii cu ROP 3 au primit mai multe transfuzii decât cei cu ROP 1 sau 2). Mecanismul prin care transfuziile de sânge cresc riscul de ROP se datorează faptului că hemoglobina de tip adult transfuzată (HbA1) are o afinitate pentru oxigen și o curbă de disociere a oxigenului diferită de cea fetală (HbF), favorizând hiperoxia^(19,20). O altă ipoteză controversată este că transfuziile de sânge conduc la o supraîncărcare cu fier, din cauza deficienței la prematur a unor proteine care leagă fierul, ceea ce generează formarea de radicali liberi, nocivi pentru retină⁽¹⁹⁾. Din motivele prezentate anterior, putem afirma că și momentul administrării transfuziilor este important, retina fiind cu atât mai vulnerabilă la efectul transfuziilor, cu cât vârsta de gestație și vârsta postnatală sunt mai mici.

Asocierea ROP cu hemoragia intraventriculară în studiul nostru în procent de 63,2% este de asemenea semnificativă din punct de vedere statistic ($p < 0,05$); cele două complicații au probabil mecanisme biochimice și hemodinamice comune de producere. O ipoteză în acest sens este că stresul oxidativ (prezența radicalilor liberi) cauzat de terapia cu oxigen poate fi incriminat în fiziopatologia ambelor afecțiuni⁽²¹⁾. Indiferent de cauzalitate, asocierea ROP cu hemoragia intraventriculară este citată și în alte studii^(22,23), ceea ce înseamnă că diagnosticarea precoce a unei hemoragii intraventriculare la prematur poate să aibă o valoare predictivă de luat în seamă pentru riscul crescut de a dezvolta ulterior ROP.

Am investigat și influența tratamentelor cu cortizon postnatal și cu dopamină, medicație destul de frecvent utilizată la nou-născuții prematuri pentru susținerea cardiocirculatorie sau în afectarea pulmonară cronică; se observă că un procent crescut (60,5%, respectiv 59,6%) de cazuri cu ROP au primit corticoterapie sau suport dopaminergic. Analiza statistică a confirmat riscul crescut pe care acest factor postnatal îl induce ($p < 0,05$). Mecanismele de acțiune vizează modificări hemodinamice locale, mai evidente la dopamină, mai subtile în cazul corticoterapiei, al cărei efect asupra microcirculației este diferit. Alte efecte oculare ale dopaminei sunt dilatarea pupilei (favorizează excesul de lumină) și creșterea presiunii intraoculare, iar în cazul cortizonului - creșterea presiunii intracraniene, a presiunii intraoculare și fenomene de vasculită locală⁽²⁴⁾.

Este extrem de interesant cum este influențată ROP de strategia alimentară aplicată în îngrijirea prematurului: alimentația enterală pare să exercite o influență pozitivă, protectoare împotriva ROP, în timp ce numărul crescut de zile de nutriție paren-

terală (NP), parțială sau totală, reprezintă un factor de risc ($p < 0,05$). Literatura medicală subliniază că și compoziția aportului alimentar al nou-născutului prematur pare să aibă o importanță mare, conținutul de acizi grași polinesaturați (LCPUFA), inositolul și vitamina E fiind considerate factori protectori⁽⁹⁾. Am încercat să verificăm în studiul nostru dacă tipul de alimentație enterală (lapte de mamă, lapte praf, mixt), influențează evoluția spre ROP, dar, deși prematurii cuprinși în studiu au fost alimentați preponderent natural, nu s-au înregistrat valori semnificative statistic mai scăzute la aceștia ($p > 0,05$).

Concluzii

ROP este o complicație gravă a prematurității care poate conduce la orbire, în lipsa diagnosticului, a sta-

dializării corecte și a intervenției prompte, de aceea este extrem de util să se identifice orice factori care influențează riscul de apariție și gravitatea acesteia, pentru a canaliza resursele umane și materiale cu preponderență spre aceste cazuri. Alături de vârsta mică de gestație, și greutatea mică la naștere, hipoxia și oxigenoterapia prelungită, trebuie luate în considerare ca factori predictivi pentru apariția ROP și necesarul crescut de transfuzii sangvine, existența hemoragiei cerebrale, corticoterapia și necesarul de dopamină. Prematurii par să fie mai vulnerabili la apariția ROP dacă asociază și un grad de RCIU. Foarte importantă și nouă este constatarea că alimentația enterală precoce are, pe lângă alte avantaje nutriționale, și un efect de protecție a nou-născutului împotriva acestei complicații redutabile a prematurității. ■

Bibliografie

- Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J. Born too soon preterm birth action group. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births, *Reprod. Health.* 2013; 10 Suppl 1:S2.
- Sun Y, Hellstrom A, Lois E., Smith H. Retinopathy of Prematurity, in Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant, 10th Ed., Elsevier Saunders, 2015;2,04:1767-73.
- Zupancic JAF, Stewart JE, Retinopathy of Prematurity, Auditory and Ophthalmologic Problems. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Manual of Neonatal Care, Fifth Ed., 35:677-83.
- Ola Didrik Saugstad, Retinopathy of Prematurity: what is new?, Available at: curoservice.com.
- Gilbert Claire. Retinopathy of prematurity: A global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control, *Early Human Development*, volume 84, issue 2, February 2008, 77-82.
- Tarah T. Colaizy, Susannah Longmuir, Kevin Gertsch, Michael David Abramoff and Jonathan M Klein. Use of a Supplemental Oxygen Protocol to Suppress Progression of Retinopathy of Prematurity, *Clinical and Epidemiologic Research*, volume 58, issue 2, February 2017.
- Lundgren PI, Stoltz Sjöström E, Domellöf M, Källen K, Holmström G, Hard AL, Smith LE, Löfqvist C, Hellström A., WINROP identifies severe retinopathy of prematurity at an early stage in a nation-based cohort of extremely preterm infants, *PLoS One*, 2013, Sep 12;8(9): e73256.doi 10.1371/journal.pone.0073256. eCollection 2013.
- <http://www.winrop.com>, WINROP algorithm.
- Anna-Lena Hard, Lois E. Smith and Ann Hellström. Nutrition, insulin-like growth factor-1 and retinopathy of prematurity, *Semin Fetal Neonatal Med*, February 20, 2013.
- Ligl R, Lofquist C, Hrlstrom A, Smith LEH. IGF1 in Retinopathy of Prematurity, a CNS neurovascular disease, *Early Hum. Dev.*, 2016; 102:13-16.
- Rădulescu L, Munteanu A, Munteanu O. Retinopathy of Prematurity, *Ginecologia.ro*, 2016; 4(1):36-40.
- Dan AM, Rădulescu L, Vlădăreanu S, Roșoga MA, Cirstoiu MM. Retinopatia de prematuritate, *Ginecologia.ro*, 2015; 3(8):34-8.
- Danhaiwe O. Multiple Births. In: Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Manual of Neonatal Care, Fifth Ed, 2016; 7:87-92.
- Lee JW, Vanderveen DK, Alred EM, Leviton A, Dammann O. Prethreshold Retinopathy of Prematurity in Premature Infants with IUGR, *Acta Paediatr*, 2015; 104(1):27-31.
- Tyler CP, Paneth N, Allred EN, Hirtz D, Kuban K, McElrath T, Oshea TM, Miller C, Leviton A. Brain Damage in Premature Newborns and Maternal medication: The ELGAN study, *Am J Obstet Gynecol*, 2012; 207(3):192.e1-192.e9.
- bmc.org, ELGAN 1, Research Study Results.
- McElrath T, Allred EN, Van Marter L, Fichorova RN, Leviton A. Perinatal systemic inflammatory responses of IUGR perterm newborn. *Acta Paediatr*, 2013; 102 e 439-42.
- Thorn SR, Rozance PJ, Brown LD, Hay WW Jr. The IUGR phenotype: fetal adaptation and potential implications for later life insulin-resistance and diabetes, *Semin. Reprod. Med.*, 2011; 29:225-36.
- Mikaniki E, Mikaniki M, Shirzadian AH. Effects of Blood Transfusion on ROP. In: Blood Transfusions in Clinical Practice, Puneet Kochhar P (Ed), 2012.
- Hesse L, Eberl W, Schland M, Poets CF. Blood Transfusions, Iron Load and ROP, *Eur J Pediatr*, 1997; 156(6):465-70.
- Crowe J, Rea PA, Rolfe P. ROP and Oxidative Damage, *Pediatrics*, 1986; 77(1).
- Procianny RS, Garcia-Prats JA, Hittner HM, Adams JM, Rudolph AJ. An Association between ROP and IVH in VLBW, *Acta Paediatr Scand*, 1981; 70(4):473-7.
- Watts P, Adams G, Thorns R and Bunce C. IVH and Stage 3 ROP, *Brit J Ophthalmol*, 2000; 84(6):596-9.
- Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*, 20th Edition, Lexicomp, 2017, 557-60, 642-3.