

PROBLEMATIKA RETINOPATIJE PREMATURORUM

TATJANA FILIPOVIĆ*

Retinopatija prematurorum je glavni uzrok sljepoće u djece razvijenih zemalja. U članku se opisuje klasifikacija, patogeneza i terapija ROP-a. Također se iznose upute za detekciju ove bolesti.

Deskriptori: PREMATURNA RETINOPATIJA, KRIOTERAPIJA, DIODNI LASER, DETEKCIJA, KLASIFIKACIJA

UVOD

Prematurna retinopatija je oboljenje karakterizirano rastom abnormalnih krvnih žila na granici između vaskularne i avaskularne retine. Ove promjene mogu uzrokovati fibrovaskularne proliferacije sa posljedičnom ablacijom retine što dovodi do teških oštećenja vida. Prematurna retinopatija (ROP) značajno participira u nastanku sljepoće u djece razvijenih zemalja (1). Prema američkim statistikama (National Eye Institute) 500 do 600 novih sljepoća godišnje nastaje zbog komplikacija ove bolesti. Kod novorođene djece težine ispod 1250 grama oboljenje se pojavljuje u 60% slučajeva a u 12% djece treba poduzeti liječenje.

Prvo izvješće bolesti dao je Terry 1942. godine pod nazivom fibroplazija retrolentalis (2). Danas se to klasificira kao V. stadij ROP-a gdje postoji trakciona ablacija nastala zbog membrana u staklovini. Campbell i Patz povezuju ovu bolest sa visokom koncentracijom kisika koja se primjenjuje u inkubatorima pri tretmanu prematurusa (3, 4). Zbog toga se diljem svijeta na neonatološkim odjelima

koncentracija kisika smanjuje na 30-40% a paralelno s time smanjuje se postotak prematurnih retinopatija. Nažalost istovremeno se dramatično povećala smrtnost prematurne novorođenčadi pa se koncentracija kisika ponovno povećava do granica neophodnih za preživljavanje novorođene djece. Istovremeno se i incidencija prematurnih retinopatija ponovno povećava što se naziva sekundarnim valom ROP-a. U sekundarnom valu ROP-a participirao je i napredak neonatologije koji je omogućio preživljavanje veoma prematurne novorođenčadi kao i novorođenčadi sa veoma niskom porođajnom težinom. Kod njih se ROP učestalije pojavljuje.

Vaskularizacija retine započinje u 4 mjesecu gestacije. Krvne žile nastaju iz hialoidnih žila rastući centrifugalno na retinu od glave optičkog živca. Žile najprije dosegnu nazalnu oru seratu (8. mjesec) zbog manje udaljenosti. Do temporalne ore serate dolaze tek 1 do 2 mjeseca kasnije (37.-42. tjedan). Ovaj normalan proces vaskularizacije kod prematurne retinopatije je poremećen. Točna patofiziologija bolesti se ne zna. Etiologija uključuje visoke koncentracije O₂ te druge faktore kao E i C vitamine (5). Neka izvješća govore da i niska koncentracija kisika može izazvati ROP (6).

Najraširenije su prihvaćene dvije teorije o razvitku ove bolesti i obje

uključuju kisik. Patz (4) smatra da kod ROP-a postoje dvije faze - u hiperoksičnoj fazi nastaje konstrikcija arteriola a zatim opstrukcija. U drugoj fazi koja nastaje kada se dijete premješta iz oksigenirane okoline relativna hipoksija i ishemija nastala zatvaranjem kapilara rezultira u vasoproliferaciji. Prema Kretzeru normalna mezenhimana migracija se zaustavlja zbog hiperoksičnog ekstrauterino stanja (7). Nastaju veze između susjednih stanica i ponovno se producira vasoproliferacija.

Neka tumačenja govore da Rop nastaje putem vretenastih stanica iz mezenhima hialoidnog sustava. Kod hiperoksigencije nastaje proliferacija citoplazme vretenastih stanica i migracija miofibroblasta u staklovini pa tu nastaju membrane sa posljedicom trakcijske ablacije (8).

Danas se smatra da kod ROP-a postoji preproliferativna i proliferativna faza. U preproliferativnoj fazi nastaje oštećenje nezrelih retinalnih kapilara najvjerojatnije uslijed stvarno ili relativno povećane ili smanjene koncentracije kisika, ishemije te se stvaraju šantovi a razvika perifernih krvnih žila se zaustavlja. Unutarnji dio periferne avaskularne retine počinje stvarati faktore koji potiču neovaskularizacije te nastaje proliferativna faza bolesti. Neovaskularizacije bujaju u staklovinu zajedno sa miofibroblastima. Nastaju trakcije retine i ablacija.

* Klinički bolnički centar Rijeka

Adresa za dopisivanje:
Doc. dr. sc. Tatjana Filipović
Klinički bolnički centar Rijeka
Klinika za Oftalmologiju
51000 Rijeka, Krešimirova 42

Zadnjeg desetljeća široko je prihvaćena Internacionalna klasifikacija ROP-a (9). Isto tako prihvaćeno je i liječenje ROP-a krioterapijom a recentno sve više diodnim laserom koji dovodi do boljih rezultata (10-14). Identificiran je angiogenetski faktor koji bi mogao biti odgovoran za abnormalni rast krvnih žila kod ove bolesti.

KLINIČKA SLIKA BOLESTI

ROP se klinički manifestira između 32 i 42 tjedna gestacije. U ovom uskom vremenskom razdoblju koji se naziva "prozor" bolest se razvija, sazrijeva i završava razvitak. Rizik faktori za nastanak ROP-a su:

- Niska porođajna težina (posebno ispod 1 kg) najvažniji je rizik faktor;
- Rana gestacija;
- Velika fluktuacija PaO₂;
- Intrakranijalna krvarenja;
- Multiple transfuzije;
- Multiple trudnoće;

Kod te djece nerazvijeni su i drugi organi kao bronhopulmonarna displazija, patent ductus arteriosus, hyaline membrane. Djeca sa navedenim oboljenjima obično imaju jaču formu ROP-a.

Lokalizacija bolesti

- Zona I. - je krug čiji radijus iznosi 2x udaljenost papile i makule.
- Zona II. - krug koji seže nazalno do ore serate a temporalno do ekvatora.
- Zona III. - sadrži još i preostali temporalni dio iz zone II.

Stupnjevi bolesti

- Stupanj I. - Vaskularizacija progredira do srednje zone temporalno. Između vaskularne i avaskularne retine je odsječena demarkacija.
- Stupanj II. - Između vaskularne i avaskularne zone je zadebljala brazda.
- Stupanj III. - kapilare bujaju ekstraretinalno.

- neovaskularizacije iznad brazde u gornjem djelu, donji dio je u stadiju II.

- neovaskularizacije su jače razvijene

- jaka neovaskularizacija kroz cijelu brazdu temporalnije

- Stupanj IV. - Temporalna retina je bijela, nastaje fibrozna traciona ablacija a fovea prileži.
- Stupanj V. - Ablacija retine u obliku lijevka koji može biti otvoren ili zatvoren u prednjem ili stražnjem djelu. Postoji leukokorija.

Plus bolest

Žile stražnjeg pola su ekstremno dilatirane i izvijugane. Postoji aktivni šanting krvi kroz vaskulariziranu retinu do brazde s aktivnom neovaskularizacijom. Plus bolest važna je za identifikaciju praga potrebe za liječenjem.

Cikatricijalna, regresivna ROP

Srednja do umjerena trakcija krvnih žila sa umjerenom distopijom diska kod cikatricijalne ROP jako povlačenje diska i žila u uznapredovalom stadiju. Aktivna ROP u 90% slučajeva spontano u cijelosti regredira ili zaostaje area avaskularne retine. Nekada može nastati ablacija ili nabor makule što se može prevenirati krioterapijom. Prognoza, terapija i aktivnost bolesti prosuđuju se na temelju klasifikacije stupnjeva bolesti i lokalizacije odnosno zona bolesti.

TERAPIJA

Bolest se tretira kada je dosegla treći plus stupanj a promjene su nastale kroz 5 uzastopnih sati ili 8 kumulativnih sati u prvoj i drugoj zoni. Danas se primjenjuje dva načina terapije: krioterapija i diodni laser.

Krioterapija

Krioterapijom se učini zamrzavanje periferne, avaskularne retine što dovodi do devitalizacije-krioablacije. Tretira se avaskularna retina druge zone osim bedema sa 20 jednodrednih ili oko 50 dvodrednih krioaplikacija. Postupak se

provodi u općoj anesteziji. Time se postiže regresija retinopatije I i II stupnja te stabilizacija trećeg plus stupnja. Nepovoljni učinci ovakvog liječenja su bolnost i nekada upale oka. Ako je bolest lokalizirana veoma straga ovakav način liječenja je teško primijeniti. Studije su pokazale da u tretirane djece nepovoljan ishod bolesti nastaje u 26% slučajeva (ablacija retine i nabor makule) a u netretirane djece u 47% slučajeva(12). U komparaciji s djecom tretiranom laserom trakcija retine je 7x češća kod primjene krioterapije.

Diodni laser

Diodni laser uspješan je kao i krioterapija. Stavljaju se pečati na pola i cijelu širinu pečata a neki preporučaju potpunu konfluentnost pečata. Bolest se tretira ranije u predgraničnom stupnju za zonu I. Komplikacije u obliku termičkog oštećenja rožnice i irisa, katarakta, intraokularno krvarenje češći su nego kod primjene krioterapije. Međutim učestalost miopije manja je nego u djece tretirane krioterapijom a postiže se i bolja vidna oštrina. Zbog toga je danas diodni laser metoda izbora u liječenju ROP-a.

Operacijom vitrektomijom može se postići dobar anatomski rezultat odnosno slijepljenje retine u IV i V stupnju bolesti. Međutim funkcionalni rezultati su oskudni u obliku percepcije svjetla. Kod cikatricijalne ROP nastaje pseudoexotropija zbog dislokacije fovee temporalno. Povećan je rizik od visoke miopije (lentikularne), strabizma, ambliopije, katarakte i ablacije čak i kod djece gdje je došlo do spontane regresije bolesti.

DETEKCIJA BOLESTI

Organizacija detekcije bolesti ovisi o objektivnim i subjektivnim mogućnostima u svakoj sredini. Preporuke za skrining dale su različite institucije kao Američka Akademija za Pedijatriju - sekcija Oftalmologije i Američko društvo za Pedijatrijsku Oftalmologiju i Strabizam Američke Akademije za Oftalmologiju 2001 godine (15). U mnogim zemljama postoje nacionalne preporuke ili protokoli za skrining ove bolesti (16,

17). Većina protokola sadrži slijedeće smjernice:

- Pregled treba učiniti oftalmolog sa indirektnim oftalmoskopom i asferičnom lećom od 28 D.
- Prethodno se zjenice djeteta trebaju proširiti kapima midriatika (tropikamid 0,5% svakih 15 min kroz 1 sat uz kompresiju suznih točkica) a oko djeteta anestezira se površinskim anestetikom. Prije pregleda postavlja se blefarostat.
- Nalaz se upisuje u karton imajući u vidu Internacionalnu klasifikaciju za prematuru retinopatiju.
- Pregledavaju se novorođenčad se porođajnom težinom 1500 grama ili manje te ona s gestacijom 28 tjedana ili manje.
- Pregledavaju se i djeca težine između 1500-2000 grama koja imaju nestabilan klinički tok te su prema ocjeni neonatologa visoko rizična. Ukoliko se kod pregleda ustanovi da je retina u cijelosti vaskulariziranu odustaje se od daljnjih kontrola.
- Prvi pregled se obavlja 1 do 1,5 mjeseci iza poroda ili u 31-32 postkonceptcionalnom ili postmenstrualnom tjednu.
- Tretman treba poduzeti u roku od 72 sata nakon postavljanja indikacije za tretman. Zbog toga pregledi i kontrole trebaju biti vremenski određeni tako da pacijent u slučaju potrebe može pravovremeno biti podvrgnut liječenju, odnosno treba uzeti u obzir vrijeme potrebno da pacijent stigne u ustanovu gdje mu može biti pružen adekvatan tretman.
- Kontrole se kod imaturne vaskularizacije bez znakova ROP-a ordiniraju svaka 2 do 3 tjedna dok normalna vaskularizacija ne dosegne zonu III.
- Ako se pregledom ustanovi da postoji ROP koji će uskoro postati graničan (kod graničnog ROP-a poduzima se tretman) dijete se pregledava svaki tjedan. To se odnosi na djecu sa ROP-om u zoni I. iako još nije postao graničan, djecu sa ROP-om u zoni II koja imaju bolest III. stupnja bez plus bolesti, bolest II. stupnja sa plus bolesti, te bolest III. stupnja sa plus

bolesti koja međutim nije toliko jaka da bi iziskivala ablativnu operaciju.

- Ako je ROP u zoni II slabog intenziteta dijete se pregledava svaka dva tjedna.
- Ako vaskularizacija zone II nije završena a ROP nije ustanovljen dijete se pregledava svaka 2-3 tjedna dok vaskularizacija se zahvati treću zonu.
- Ako je vaskularizacije nezavršena u zoni III obično uskoro vaskularizacija u potpunosti sazrije. Ako postoji ROP u zoni III. ona obično regredira spontano bez posljedica.
- Zrelu vaskularizaciju zone III obično ne nalazimo kod premature djece. Ako je ipak ustanovimo potrebno je još jednom pregledati dijete nakon 2 do 3 tjedna kako bi se nalaz potvrdio.
- Tretman (krio ili laser) treba poduzeti kod djece koja imaju graničnu bolest odnosno stupanj III. ROP-a u prvoj ili drugoj zoni sa promjenama 5 ili više kontinuiranih sati ili 8 kumulativnih sati sektora 30° sa plus bolešću. Naročito treba pažljivo pregledati djecu sa suspektnim stupnjem III. ROP-a u zoni I ili na granici zone I. i II. sa plus bolešću kako bi se točno odredilo da li spadaju u granične slučajeve koje treba tretirati.
- Roditelje pacijenta treba obavijestiti o stanju djeteta i upoznati se mogućnošću progresije oboljenja dok je dijete na tretmanu u bolnici.
- Odgovornost za organiziranje pregleda i kontrola ove djece snose jedinice intenzivnog liječenja novorođenčadi. Svaka jedinica intenzivne skrbi trebala bi postaviti kriterije za preglede najbolje u pisanom ili elektroničkom obliku, u dogovoru sa oftalmolozima.
- Roditelje treba informirati o ozbiljnosti bolesti koja može dovesti do sljepoće djeteta. Također im treba ukazati na važnost pravovremenog dovođenja djeteta na kontrolne preglede, budući da kod bolesti postoji usko, ograničeno vremensko razdoblje (vremenski prozor) kada je jedino moguće poduzeti adekvatno liječenje.

LITERATURA

1. Fleck Brian W. Therapy for retinopathy of prematurity. *Lancet* 1999; vol. 353 (9148): 166-7.
2. Terry TL. Extreme prematurity and fibroblastic overgrowth of persistent vascular sheath behind each crystalline lens. *Am. J. Ophthalmol.* 1942; 25: 203-4.
3. Campbell K. Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia: a clinical approach. *Med. J. Aust.* 1951; 2: 48-50.
4. Patz A. The role of oxygen in retrolental fibroplasia. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1968; 66: 940-85.
5. Penn JS, Thum LA, Naash MI. Oxygen induced retinopathy in the rat: Vitamine C and E as potential therapies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 1836-45.
6. Penn JS, Henry MM, Tolman BL. Exposure to alternating hypoxia and hyperoxia causes severe peoliferative retinopathy in the newborn rat. *Pediatr. Res.* 1994; 36: 724-31.
7. Kretzer FI, Hittner HM. Retinopathy of prematurity. Clinical implication of retinal development. *Arch. Dis. Child* 1988; 63: 1151-67.
8. Ashton N, Pedler C. Studies on developing retinal vessels, IX. reaction of endothelial cells to oxigen. *Br. J. Ophthalmol.* 1962; 46: 257-76.
9. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch. Ophthalmol.* 1984; 102: 1130-4.
10. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. *Arch. Ophthalmol* 1988; 106: 471-9.
11. Casteels I, Verdonck N, Allegaert K, Naulaers G, Devlieger H. Structural and functional outcome in infants treated with cryotherapy for threshold retinopathy between 1988 and 1999. *Journal of Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* 2003; 40 (2): 75-80.
12. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5 years after randomization. *Arch. Ophthalmol.* 1996; 114: 417-24.
13. Hunter DG, Repka MX. Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. A randomized study. *Ophthalmology* 1993; 100: 238-44.
14. Laser ROP Study Group. Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 154-6.
15. Fierson et all. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. *Pediatrics*, 2001; 108 (3): 809-11.

16. Larsson E, Holmstrom G: Screening for retinopathy of prematurity: evaluation and modification of guidelines. Brit. J. of Ophthalmol. 2002; 86 (12): 1399-1402.
17. Anonymous: Retinopathy of prematurity: guidelines for screening and treatment. The report of a Joint Working party of The Royal College of Ophthalmologists and the British Association of perinatal Medicine. Early Human Development 1996; 46 (3): 239-58.

Summary

ABOUT PROBLEMS OF THE RETINOPATHY OF PREMATURITY

T. Filipović

Retinopathy of prematurity (ROP) is a major cause of childhood blindness in developed countries. This article describes the classification, pathogenesis and therapy of ROP. We also exposed guidelines for detection of this disease.

Descriptors: RETINOPATHY OF PREMATURITY, CRYOTHERAPY, DIODE LASER, DETECTION, CLASSIFICATION