

## Retinopatie nedonošených (dětská oftalmologie – R. Aufrata)

Retinopatie nedonošených (ROP) je vazoproliferativní onemocnění, které postihuje většinou předčasně narozené a nezralé děti s porodní hmotností pod 1500g, které se narodily před 32. gestačním týdnem a z důvodu respirační a oběhové insuficience je prováděna oxygenoterapie. Je nejčastější příčinou vrozené slepoty u dětí. Téměř 70% všech nevidomých dětí tvoří pacienti po proběhlé retinopatii nedonošených. ROP probíhá ve dvou formách: akutní a chronické. Akutní forma je charakterizována narušením vaskulogeneze nezralé sítnice. Chronický pozdní vývoj je charakterizován tvorbou retinovitrealních fibrovaskulárních membrán, které mohou svojí trakcí způsobit totální nebo parciální odchlípení sítnice, ektopii makuly apod. Strukturální změny na očním pozadí pak určují míru funkčního postižení zraku. Onemocnění má v 60% až 80% sklon ke spontánní regresi bez významnější trvalých anatomických a funkčních následků. Přibližně 10% až 30% dětí s ROP je postiženo závažnými jizevnatými změnami, nežádka totální amocí s odpovídající ztrátou zraku. Nejhorší průběh onemocnění bývá u velmi nezralých dětí s porodní hmotností pod 1000 g, a narozených před 30. gestačním týdnem. Přestože je ROP oboustranné onemocnění, průběh a postižení očí je často asymetrické. Celková incidence ROP u dětí s porodní hmotností menší než 1000g je udávána v rozmezí 52% až 88%, u dětí nad 1000g je pak její výskyt ve 34% až 60% dětí.

Etiologicky je ROP multifaktoriální onemocnění a hlavní predisponující faktory pro rozvoj ROP jsou: vyšší stupeň nezralosti plodu, změny koncentrace kyslíku (jak hyperoxie, tak i hypoxie má negativní vliv na nezralou sítnici), krevní transfúze, acidóza, anémie, novorozenecké pneumopatie, intraventrikulární hemoragie, bronchopulmonální dysplázie, hydrocefalus, septický stav.

Patogeneze ROP. Vaskularizace sítnice u nedonošených dětí není dokončena a sítnicové cévy končí různě daleko před nebo za ekvátorem. V důsledku oxygenoterapie vyššími koncentracemi kyslíku dochází k vazokonstrikci sítnicových arterií a ischemii periferních oblastí sítnice. Po skončení oxygenoterapie je relativní hypoxie podnětem k dilataci retinálních cév. Vřetenovité buňky jsou stimulovány k produkci angiogenního faktoru, který odstartuje proces neovaskularizace. Vznikají arteriovenózní zkraty v oblasti rozhraní vaskularizované a avaskulární sítnice. Vývoj novotvořených kapilár v charakteristických trsech neovaskularizací je doprovázen stimulací myofibroblastů k produkci fibrotické tkáně. Tyto fibrovaskulární proliferace se šíří po zadní ploše sklivce a do sklivcového prostoru a svým tahem jsou příčinou trakčního odchlípení sítnice.

Charakteristické změny na očním pozadí při rozvoji ROP se popisují dle mezinárodně platné klasifikace z hlediska lokalizace a rozsahu změn na očním pozadí a vývojového stadia, které ukazuje aktivitu akutního procesu ROP. Pro určení **lokalizace** patologických změn je sítnice rozdělena do tří zón. Zóna I je tvořena kružnicí s centrem v papile a poloměrem dvojnásobné vzdálenosti středu papily a makuly. Zóna II je tvořena kružnicí, jejíž rádius se dotýká nazálně oblasti ora serrata a temporálně dosahuje k ekvátoru oka. Zóna III navazuje temporálně na zónu II a dosahuje až k ora serrata. U velmi nezralých dětí jsou patrné první známky ROP na zadním pólu sítnice. ROP začínající v I. zóně obvykle rychle progreduje do kritického prahového (threshold ROP) 3. stadia. ROP začínající ve III. zóně většinou nedosahuje vyššího stadia a je tedy prognosticky příznivější.

Vývoj **typické** formy ROP probíhá v pěti **vývojových stadiích**. První stadium ROP hodnotící stupeň aktivity ROP je charakterizováno pouze demarkační linií oddělující vaskularizovanou a avaskulární oblast sítnice. Druhé stadium představuje hřebenovitou elevaci původní linie s ojedinělými okrsky kapilárních proliferací a neovaskularizací. Třetí stadium charakterizuje hřeben s extraretinální fibrovaskulární proliferací do sklivce. Čtvrté stadium představuje částečné odchlípení sítnice bez postižení makuly (4A) nebo s postižením makuly (4B). Páté

stadium představuje totální amoci sítnice. Charakteristika pozdějších jizevnatých projevů ROP zahrnuje cikatrikózní změny od periferního fibrotického zřasení sítnice spolu s ektopií makuly, deformované papily až po totální trakční amoci sítnice. Začátek ROP a vývoj jednotlivých stadií závisí především na zralosti dítěte. První stadium ROP se vyskytuje průměrně ve 34. gestačním týdnu, 2. stadium průměrně ve 35. týdnu a 3. stadium kolem 36. gestačního týdne. U každého akutního stadia ROP může být přítomna tzv. plus forma, která je charakterizována dilatací a tortuozitou retinálních cév, rubeózou duhovky a může být známkou výrazného urychlení průběhu ROP s horší prognózou. První a druhé stadium ROP často spontánně ustupuje. Třetí stadium může regredovat, ale je 50% riziko progresu se všemi závažnými důsledky. U těžších forem ROP, kde jsou známky plus formy, u rush typu ROP a při začátku ROP v zóně I je pravděpodobnost spontánní regrese zanedbatelná. Jednotlivá stadia typicky probíhající ROP jsou u tzv. **atypických** forem pozměněna. Mezi hlavní klinické jednotky atypických forem ROP patří: retinopatie zóny I jako posteriorní varianta či rush disease, hemoragické formy ROP, stop forma (blokované retinopatie), a pozdní retinopatie (ROP last minute). Většina atypických forem postihuje děti s nejnižší porodní hmotností a má horší prognózu.

Screeningový program ROP na všech novorozeneckých odděleních je zaměřen na včasné rozpoznání předprahových forem (prethreshold-ROP) a zejména na včasné odhalení prahového 3. stadia (threshold ROP) a jeho léčbu. Rutinně je nutno pečlivě vyšetřit všechny děti narozené před 31. gestačním týdnem a všechny děti s porodní hmotností pod 1500g. Tyto děti se vyšetřují po 1-2 týdnech až do úplné vaskularizace III. zóny. U dětí se začátkem ROP blíže zadnímu pólu a v nazální polovině sítnice, u atypických a plus-forem jsou nutné častější kontroly a správné načasování léčby. Opožděná diagnóza a léčba zde pak znamená většinou úplnou slepotu.

Cílem léčby je koagulace avaskulárních oblastí sítnice kryoterapií nebo fotokoagulací diodovým laserem, jejichž účinnost byla prokázána řadou multicentrických studií. Řada autorů uvádí podobné výsledky dosažené oběma metodami. Laserová koagulace se ukazuje velmi nadějná v případech ROP lokalizované do I. zóny. U těchto případů můžeme vhodně aplikovat obě metody v kombinaci. Kombinovaná terapie je dostatečně účinná a její nezanedbatelnou výhodou je kratší čas pro ošetření rozsáhlých avaskulárních oblastí u ROP začínající v zóně I až II. Indikací k provedení léčebného zákroku je prahové 3. stadium v rozsahu 5 souvislých nebo 8 kumulativních hodin, dále pak předprahové stadium ROP v zóně I a ROP v zóně II se známkami plus formy.

Naše dlouhodobé zkušenosti ukazují, že v léčbě prahového stadia ROP v zóně II a III má kryoterapie a fotokoagulace diodovým laserem podobnou efektivitu pro navození regrese ROP. Po laserové koagulaci bývá dosažena lepší zraková ostrost, i když rozdíly v tomto parametru nebyly statisticky významné. Oproti tomu procento očí s lepším anatomickým výsledkem po fotokoagulaci bylo významně vyšší než po kryoterapii. Hemoragické komplikace u všech léčených dětí byly častější po kryoterapii než fotokoagulaci, rozdíly však nebyly statisticky signifikantní.

Při léčbě těžkých atypických retinopatií v zóně I (posteriorní, rush nebo hemoragické formy) jsou výsledné zrakové funkce významně lepší a strukturální vitreoretinální změny příznivější po laserové koagulaci nebo po kombinované terapii než po samotné kryopexi. Naše studie potvrzuje, že transpupilární fotokoagulace diodovým laserem je účinná a bezpečná metoda v léčbě prahového stadia ROP a má významnou roli zejména při začátku ROP v zóně I.

## Literatura

- An international classification of retinopathy of prematurity.** Arch. Ophthalmol., 102, 1984,8, s.1130-1134.
- Algawi K, Goggin M, O'Keefe M.** Refractive outcome following diode laser versus cryotherapy for eyes with retinopathy of prematurity. Br J Ophthalmol 1994;78:612-614.
- Autrata, R., Holoušová, M., Řehůřek, J.:** Kryoterapie a fotokoagulace v léčbě ROP. Čs. Oftal., 2002, 58 : s. 30-36.
- Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group:** Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. 3,5 year outcome-structure and function. Arch.Ophthalmol., 1993, 111: 339-344.
- Cryotherapy for retinopathy of prematurity cooperative group:** Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Snellen visual acuity and structural outcome at 5,5 years after randomization. Arch Ophthalmol, 1996, 114: 417 –424.
- Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group.** Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity: preliminary results. Arch Ophthalmol 1988;106:471-479.
- De Jonge MH, Ferrone PJ, Trese M T.** Diode laser ablation for threshold retinopathy of prematurity, Arch Ophthalmol, 118, 2000, s .365-367.
- Hunter DG, Repka MX.** Diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1993;100:238-244.
- International Committee for the Classification of Late Stages of Retinopathy of Prematurity.** An international classification of retinopathy of prematurity, the classification of retinal detachment. Arch Ophthalmol 1987;105:906-912.
- Knight-Nanan DM, O'Keefe M.** Refractive outcome in eyes with retinopathy of prematurity treated with cryotherapy or diode laser: 3 year follow up. Br J Ophthalmol 1996;80:998-1001.
- Laws F, Laws D, Clark D.** Cryotherapy and laser treatment for acute retinopathy of prematurity: refractive outcomes, a longitudinal study. Br J Ophthalmol 1997;81:12-15.
- Lomíčková H, Zoban P, Rodný S, et al.** Retinopatie nedonošených dětí. Současný stav problematiky a možnosti léčby. Čs.Pediatr.1988,43: 705-709
- McGregor ML, Wherley AJ, Fellows RR, et al.** A comparison of cryotherapy versus diode laser retinopathy in 100 consecutive infants treated for threshold retinopathy of prematurity. J AAPOS 1998;2:360-364.
- McNamara JA, Tasman W, Brown GC, et al.** Laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. Ophthalmology 1991;98:576-580.
- McNamara JA, Tasman W, Vander JF, et al.** Diode laser photocoagulation for retinopathy of prematurity. Arch.Ophthalmol, 110, 1992, s.1714-1716.
- Nissenkorn I, Ben Sira I, Kremer I, et al.** Eleven years' experience with retinopathy of prematurity: visual results and contribution of cryoablation. Br J Ophthalmol 1991;75:158-159
- Odehnal M, Filouš A.** Retinopatie předčasně narozených dětí. Čs.Oftal., 1998, 54: 56 –64.
- Odehnal M, Gergelyová K.** Atypické formy retinopatií předčasně narozených dětí. Čs.Oftal., 2001, 57: 54 –58.

- Preslan MW.** Laser therapy for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1993;30:80-83.
- Paysse EA, Coats DK, Sprunge DT.** Predictive value of temporal retinal disease in retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34:177-181.
- Paysse E.A., Lindsey J.L., Coats DK.** Therapeutic outcomes of cryotherapy versus transpupillary diode laser photocoagulation for threshold retinopathy of prematurity.
- Saito Y, Hatsukawa Y, Lewis JM, et al.** Macular coloboma-like lesions and pigment abnormalities as complications of cryotherapy for retinopathy of prematurity in very low birth-weight infants. *Am J Ophthalmol* 1996;122:299-308.
- Seiberth V, Linderkamp O, Vardarli I, et al.** Diode laser photocoagulation for stage 3+ retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995;233:489-93.
- Schulenburg WE, Bloom PA.** Current problems in the management for ROP. *Acta Ophthalmol. Scand.*,1995,73: 14-16.
- Šenková K., Autrata R., Holoušová M., Řehůřek J.** Combination of cryotherapy and photocoagulation for the treatment of threshold retinopathy of prematurity. *Evidenzbasierte Ophthalmologie- Anspruch und Wirklichkeit, Abstracts, 102.Tagung der DOG, Berlin, 2004, p. 381*
- The Laser ROP study group.** Laser therapy for retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.*, 1994, 112:154-156.
- Válková Z, Beran I.** Prevence a léčba retinopatie nedonošených. *Čs.Oftal.*,1982, 38: 406-409.
- White JE, Repka MX.** Randomized comparison of diode laser photocoagulation versus cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity: 3-year outcome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1997;34:83-7.