

Retinopatija nedonošenčka (ROP)

Avtorica:
Petra Zorman, dr. med.

Mentorica:
asist. dr. Manca Tekavčič Pompe, dr. med.

Ljubljana, 16. 4. 2013

RETINOPATIJA NEDONOŠENČKA

*retrolentikularna fibroplazija (1942 T. L. Terry)

- Motnja nezrelega retinalnega žilja → proliferativna retinopatija

- Prezgodaj rojeni otroci z nizko porodno težo

EMBRIOLOGIJA

Mrežnica do 4. M gestacije brez žil (prehrana iz žilnice-vaskularizirana od 6. t)

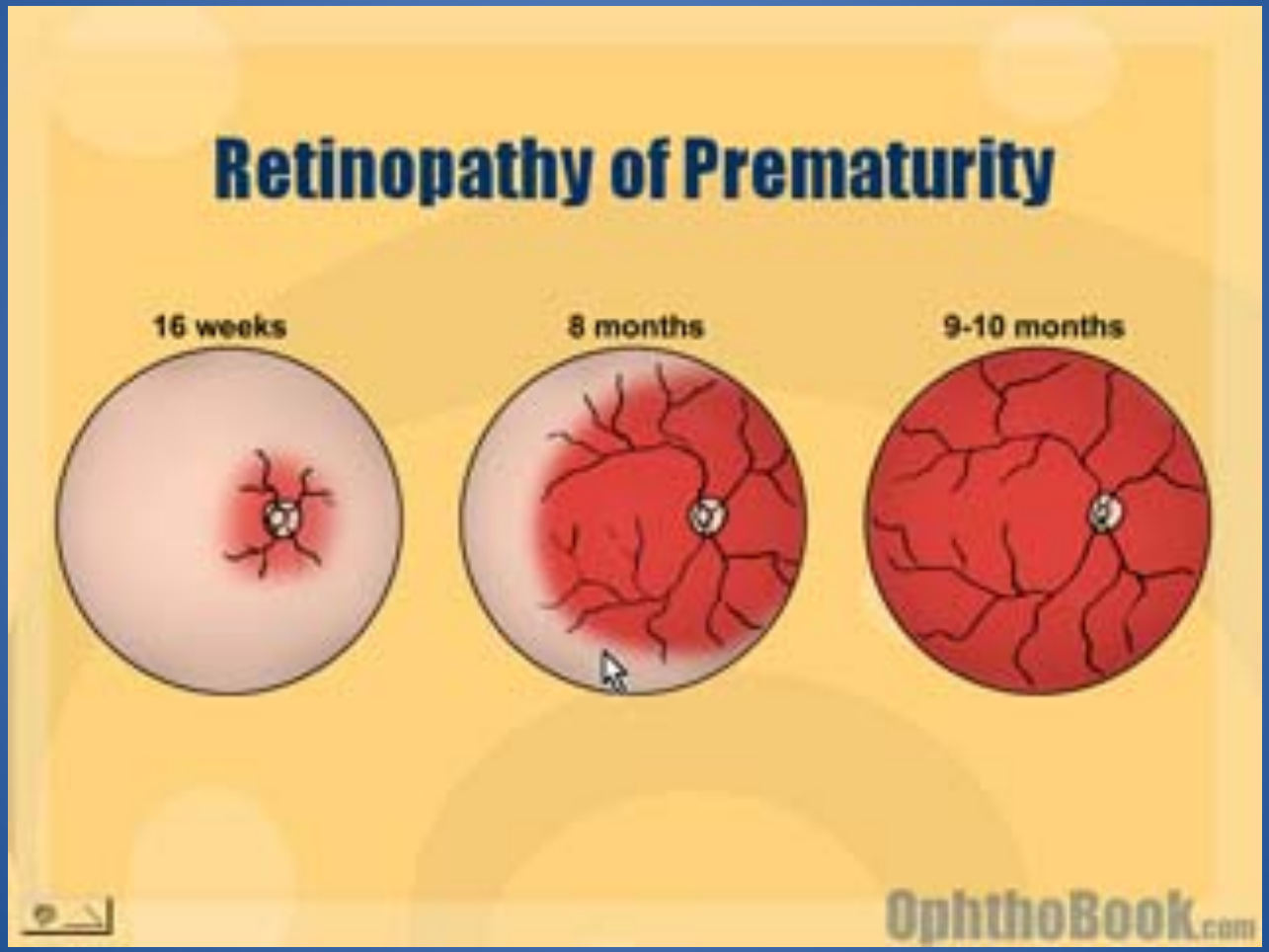
↓

V 14.-15 t vaskularni kompleksi iz hialoidnega žilja na papili vraščajo proti periferiji

↓ **VEGF** in **IGF-1**

Do nazalne periferije sežejo po 32. t gestacije, do temporalne 1 M po rojstvu

EMBRIOLOGIJA



PATOGENEZA

A. IN UTERO: Avaskularna retina izloča **VEGF** →rast retinalnega žilja
B. NEDONOŠENČEK (relativna hiperoksija po porodu): negativna regulacija izločanja **VEGF** → rast retinalnega žilja zastane, regresija kapilar → razvoj očesa pomeni povečane metabolne potrebe=ishemija → povečano izločanje **VEGF** → neovaskularizacija = **ROP**

*pomemben tudi **IGF-1** (sinergist VEGF; 2. in 3. trimester iz placente) in nekateri drugi faktorji

PATOGENEZA

- **<u>NORMALNO</u>**:

VEGF na VEGFR-1

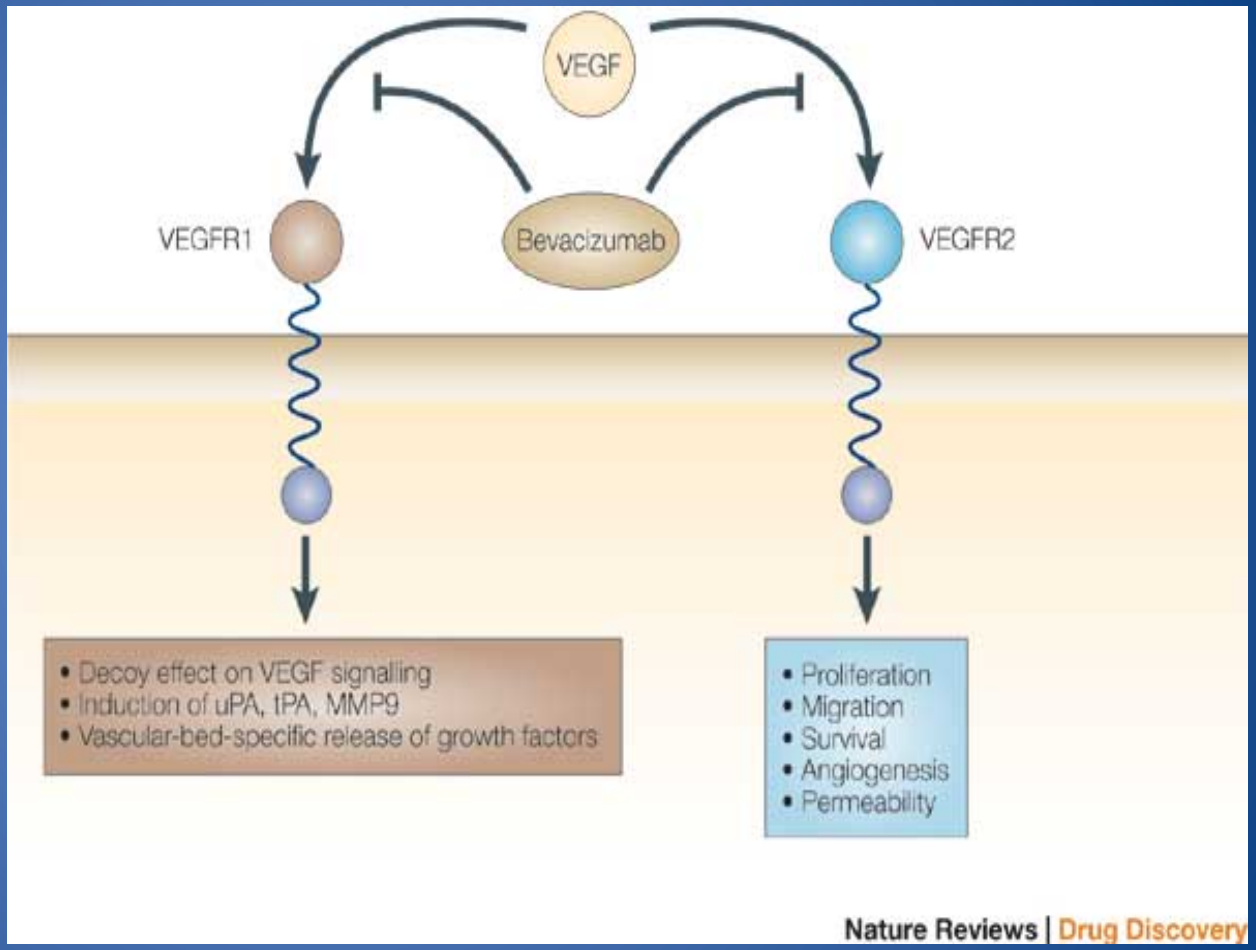
- **<u>HIPOKSIJA</u>**:

VEGF na VEGFR-2

↓

permeabilnost

žilja in proliferacija



PATOGENEZA
Dejavniki povezani z nastankom ROP

MATERNALNI:

- Zapleti v nosečnosti (→prezgodnji porod)
- β-blokerji
- Multipla nosečnost (diskordantna rast)

FETALNI:

- Kisik
- PT in GS
- Pomanjkanje vit. E (antioksidant)
- Intraventr. krvavitev
- Apnee
- Sindrom dih. stiske
- Sepsa
- Acidoza
- Cianoza

PATOGENEZA
Dejavniki povezani z nastankom ROP

- **KISIK:**
  - Dodatna oksigenacija poveča verjetnost za ROP AMPAK pri nekaterih v splošnem nujno potrebna

↓

Kje je meja?

MONITORING SATURACIJE

(do 34. tedna 92-95%)

*tudi otroci brez dodajanja kisika lahko razvijejo ROP

PATOGENEZA
Dejavniki povezani z nastankom ROP

- **<u>HIPOKSIJA:</u>**
  - otroci s cianozo (srčne hibe)
  - apnee
  - cerebralni ishemični dogodki
  - sindrom dihalne stiske

  →hipoksija sproži enake spremembe kot pri ROP

PATOGENEZA

Dejavniki povezani z nastankom ROP

- **PORODNA TEŽA in GESTACIJSKA STAROST:**
  - Bolj pomembna je PT:

PORODNA TEŽA	% otrok z ROP
<750 g	90 %
751 g – 1000 g	78 %
1001 g – 1250 g	47 %

*Palmer EA, Flynn JT, Hardy RJ. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Incidence and early course of retinopathy of prematurity. Ophtalmology 1991; 98: 1628-40.

PATOGENEZA
Dejavniki povezani z nastankom ROP

- **VITAMIN E IN DRUGI ANTIOKSIDANTI:**
  - O_2 naj bi okvarjal mrežnico tudi preko prostih radikalov
  - Dodajanje vit. E ne zmanjša incidence ROP pač pa prizadetost mrežnice
  - Rutinsko ga dodajamo pri ROP 3+

KLASIFIKACIJA

- Iz l. 1987
- Opiše:
  1. STOPNJO NAPREDOVALOSTI
  2. LOKACIJO (področje kjer so spremembe)
  3. OBSEŽNOST SPREMEMB (koliko ur obsegajo cirkumferentno)
  4. Ali je prisotna BOLEZEN PLUS

KLASIFIKACIJA

- 1. STOPNJA:

  1 sivo bela demarkacijska linija v nivoju mrežnice

  2 demarkacijska linija debelejša, bleda ali rožnata, nad nivojem mrežnice (=greben)

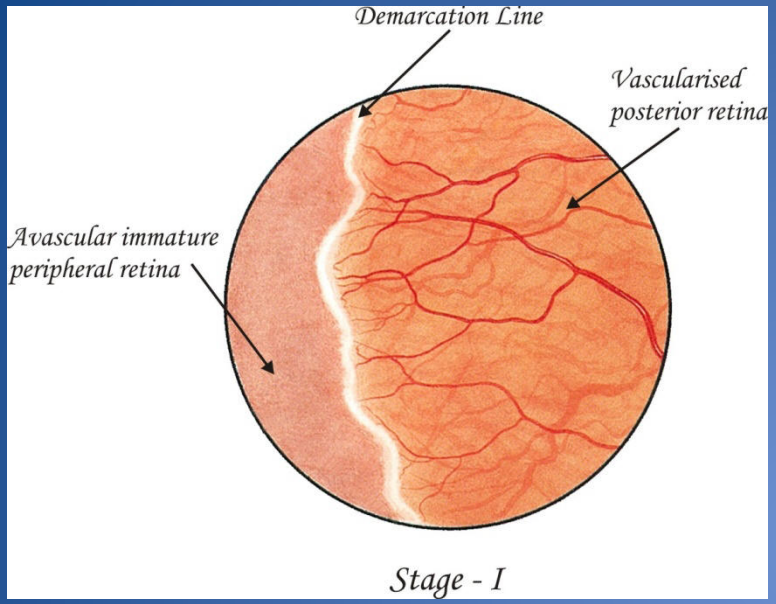
  3 stopnja 2 ter izvenmrežnična neovaskularizacija iz grebena

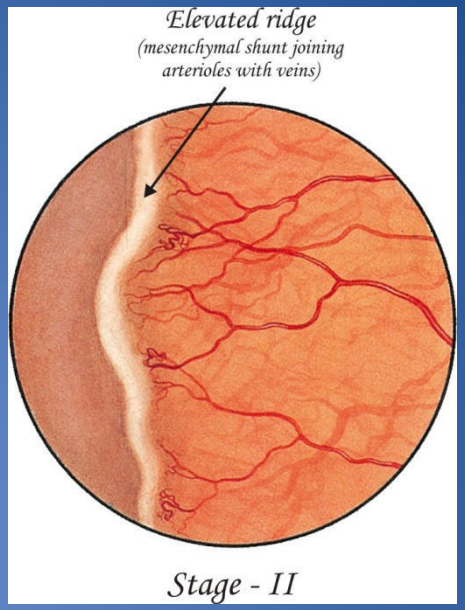
  4 subtotalni odstop mrežnice (eksudativni / trakcijski)

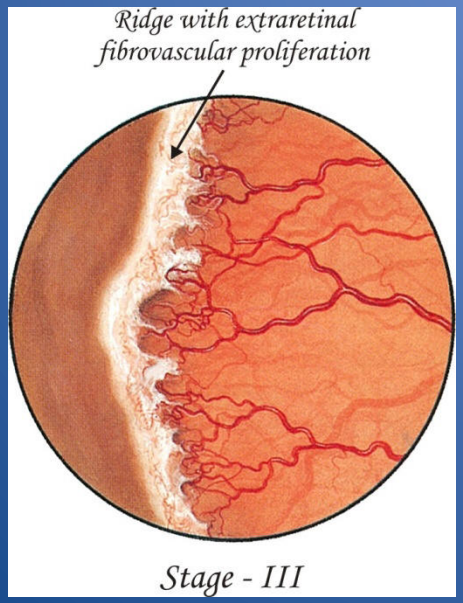
    4a ne zajema makule

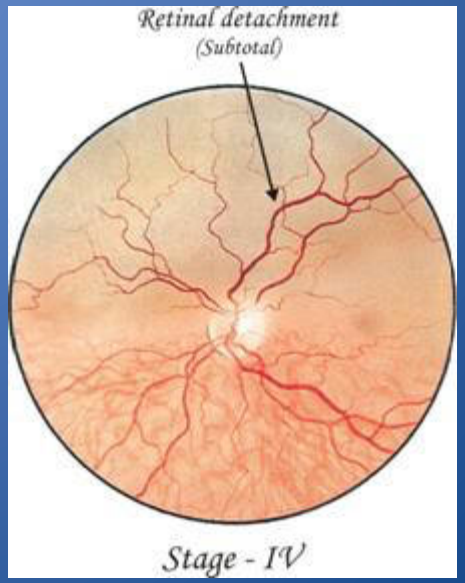
    4b zajema makulo

  5 totalni lijakast odstop mrežnice


Demarcation Line
Vascularised posterior retina
Avascular immature peripheral retina
Stage - I

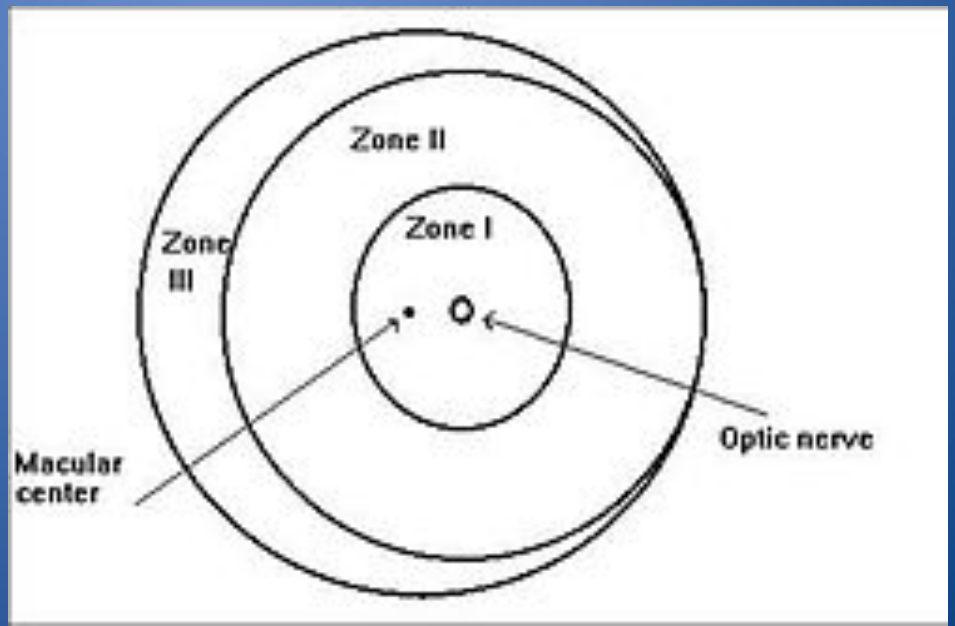

Elevated ridge
(mesenchymal shunt joining arterioles with veins)
Stage - II


Ridge with extraretinal fibrovascular proliferation
Stage - III


Retinal detachment
(Subtotal)
Stage - IV

KLASIFIKACIJA

- 2. LOKACIJA:
  - ZONA I: krog 30°okrog PNO (r =2xrazdalja PNO-fovea)
  - ZONA II: od zone I do ore serrate nazalno
  - ZONA III: od zone II do ore serrate spodaj, zgoraj in temporalno



KLASIFIKACIJA

- 4. BOLEZEN PLUS:
  - Zvijugane arteriole in kongestija v venulah ob PNO
  - Razširjene žile na šarenici →zenica ni reaktivna (niti na midriatike)
  - Motna steklovina

  - Na katerikoli stopnji ROP-a (lahko celo kot predstopnja)
  - Spremembe morajo biti prisotne v > 2 kvadrantih
  - Kaže na aktivnost ROP-a → na hujšo obliko in na slabšo prognozo
  - Izrazimo kot + za številko stopnje

KLASIFIKACIJA

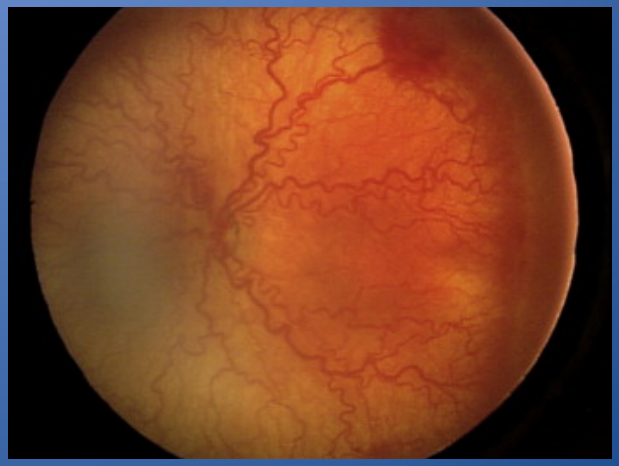
* BOLEZEN PRE-PLUS
  - venule niso tako dilatirane in arteriole ne toliko zvijugane, da bi govorili o plus bolezni, vendar so vseeno abnormne

→verjetnost periferne retinopatije.

KLASIFIKACIJA

*AGRESIVNI ROP (AP-ROP):

- Razširjene in zvijugane žile na zadajšnjem polu
- Na meji avaskularne z vaskularno mrežnico ni hujše patologije
- Kritične spremembe so v zoni I in II



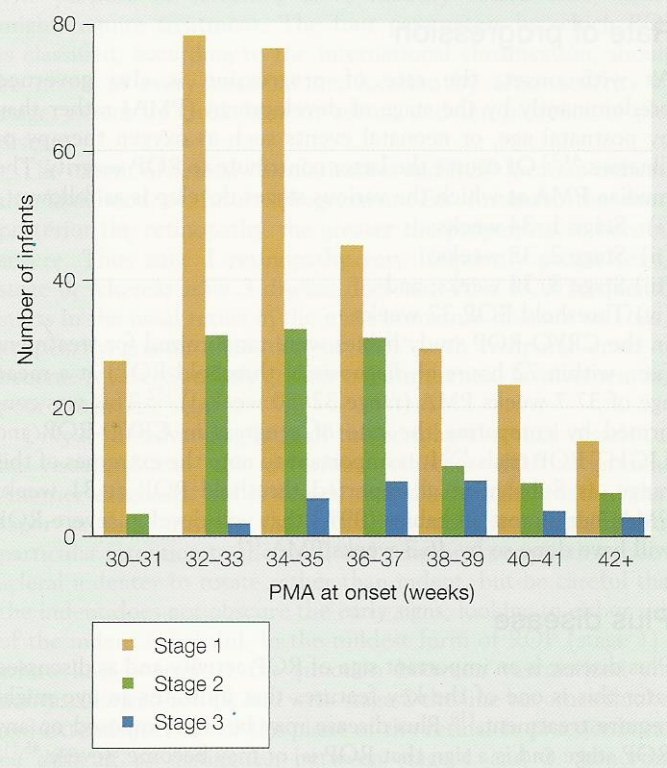
POTEK BOLEZNI

ROP – aktivna oblika

ROP- cikatricialna oblika

POTEK BOLEZNI
A. AKTIVNA BOLEZEN

- Razvoj ROP-a ni vezan na postnatalno starost ampak na postmenstrualno starost



STOPNJA 1: 34 t

STOPNJA 2: 35 t

STOPNJA 3: 37 t

- 99% otrok z ROP bolezen razvije do 46 t

POTEK BOLEZNI
A. AKTIVNA BOLEZEN

- Bolezen se prične umirjati in v 80% spontano regredira z malo ali brez posledic

↓

- STOPNJA 1 in 2 se popolnoma pozdravita
  - ➢Greben se stanjša in razgradi
- STOPNJA 3 se lahko popolnoma pozdravi ali pa tudi ne (odvisno od obsega poškodb)
  - ➢Vazoproliferativne lezije fibrozirajo → trakcija mrežnice
- STOPNJA 4 in 5 imata slabo prognozo (pogosto slepota)

POTEK BOLEZNI
B. CIKATRICIALNA BOLEZEN

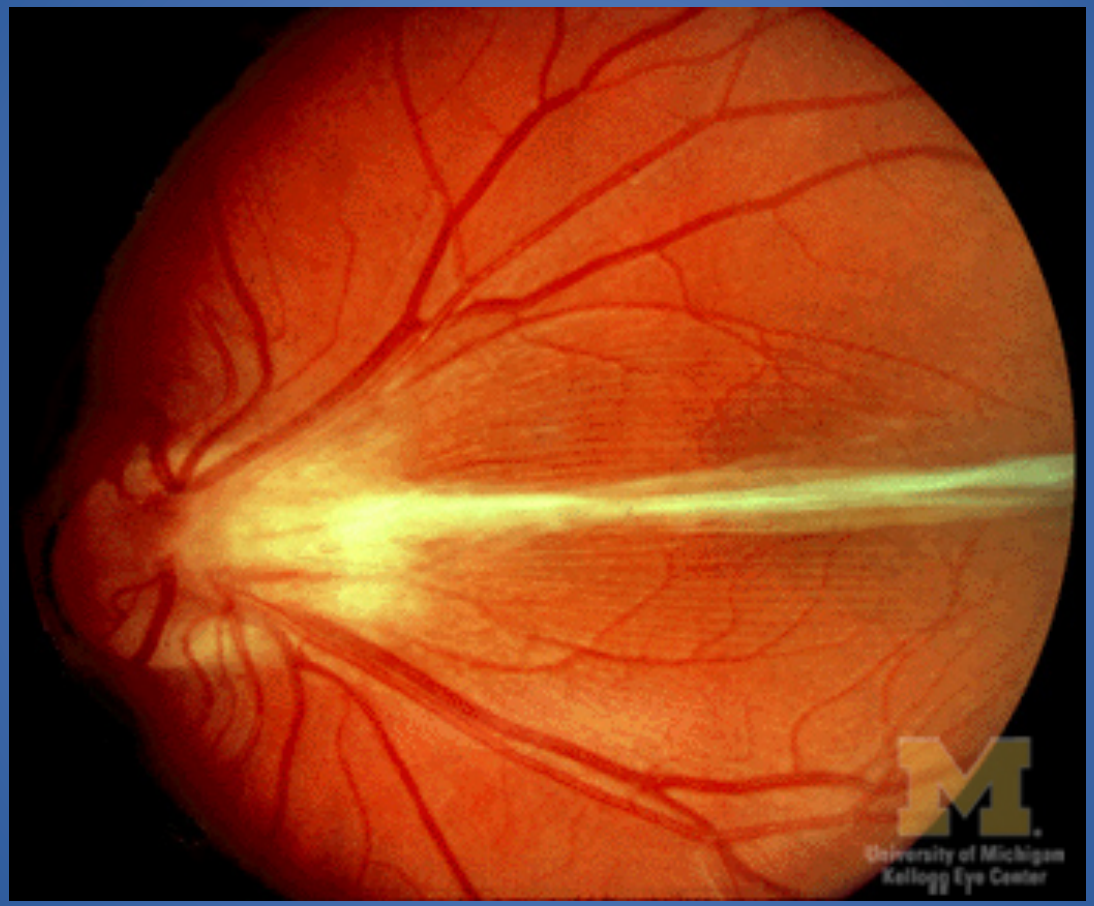
- 20% otrok z aktivno obliko ROP razvije zaplete zaradi brazgotinjenja [1]
- skoraj 50% otrok s PT 1000-1251g v starosti 1 leta ima znake brazgotinjenja [2]
- Bolj posteriorne so proliferativne spremembe hujša je cikatricialna bolezen

[1]Kanski JJ. Clinical Ophthalmology, a systematic approach. 2007; 606-611

[2]Cryo-ROP group. Arch Ophthalmol 1990; 108: 1408-16

POTEK BOLEZNI
B. CIKATRICIALNA BOLEZEN

1. Stopnja: motnje pigmentacije periferno in motna baza steklovine
2. Stopnja: vitreoretinalna fibroza temporalno s trakcijo nad makulo in papilo
3. Stopnja: hujša periferna fibroza
4. Stopnja: delni obroč retrolentikularnega fibrovaskularnega tkiva z delnim odstopom mrežnice
5. Stopnja: popoln obroč retrolentikularnega fibrovaskularnega tkiva s popolnim odstopom mrežnice →splitvitev sp. prekata, ant. sinehije in sek. glavkom


University of Michigan
Kellogg Eye Center

PRESEJANJE

- CILJ: odkriti hujše oblike ROP, da omogočimo pravočasno zdravljenje
- Okrog 8% otrok v presejalnem programu potrebuje zdravljenje

- Vsi otroci **PT < 1501 g** ALI **GS < 30 t**

  + določeni s PT 1500 – 2000 g ALI GS > 30 t z nestabilnim potekom, ki imajo večje tveganje za ROP

*PROBLEM: otroci, ki izpadejo iz programa

PRESEJANJE

- INDIREKTNI OFTALMOSKOP pri ŠIROKI ZENICI
  + duda, sladkorji

- Tudi prek
  telemedicine



PRESEJANJE

GS ob rojstvu [t]	PMS ob začetku presejanja [t]
22	31
23	31
24	31
25	31
26	31
27	31
28	32
29	33
30	34

PRESEJANJE
"Follow-up"

NA 1 TEDEN	NA 1-2 TEDNA	NA 2 TEDNA	NA 2-3 TEDNE
•Nezrela vaskularizacija v zoni I ali II-ni ROP •Stopnja 1 ali 2 ROP: zona I •Stopnja 3 ROP: zona II •Sum na agresivno obliko ROP	• Nezrela vaskularizacija v zoni II (post.) •Stopnja 2 ROP: zona II •ROP v regresiji: zona I	•Stopnja 1 ROP: zona II •Nezrela vaskularizacija: zona II-ni ROP •ROP v regresiji: zona II	•Stopnja 1 ali 2 ROP: zona III •ROP v regresiji: zona III

PRESEJANJE

S presejanjem zaključimo ko:

- Vaskularizacija zone III (brez ROP v zoni I ali II)
- Vaskularizacija v bližino ore serrate 360°
- 50 t PMS brez predpražne bolezni ali hujše oblike ROP
- Regresija ROP (ni več obnormnega vaskularnega tkiva, ki se lahko reaktivira v zoni II ali III)

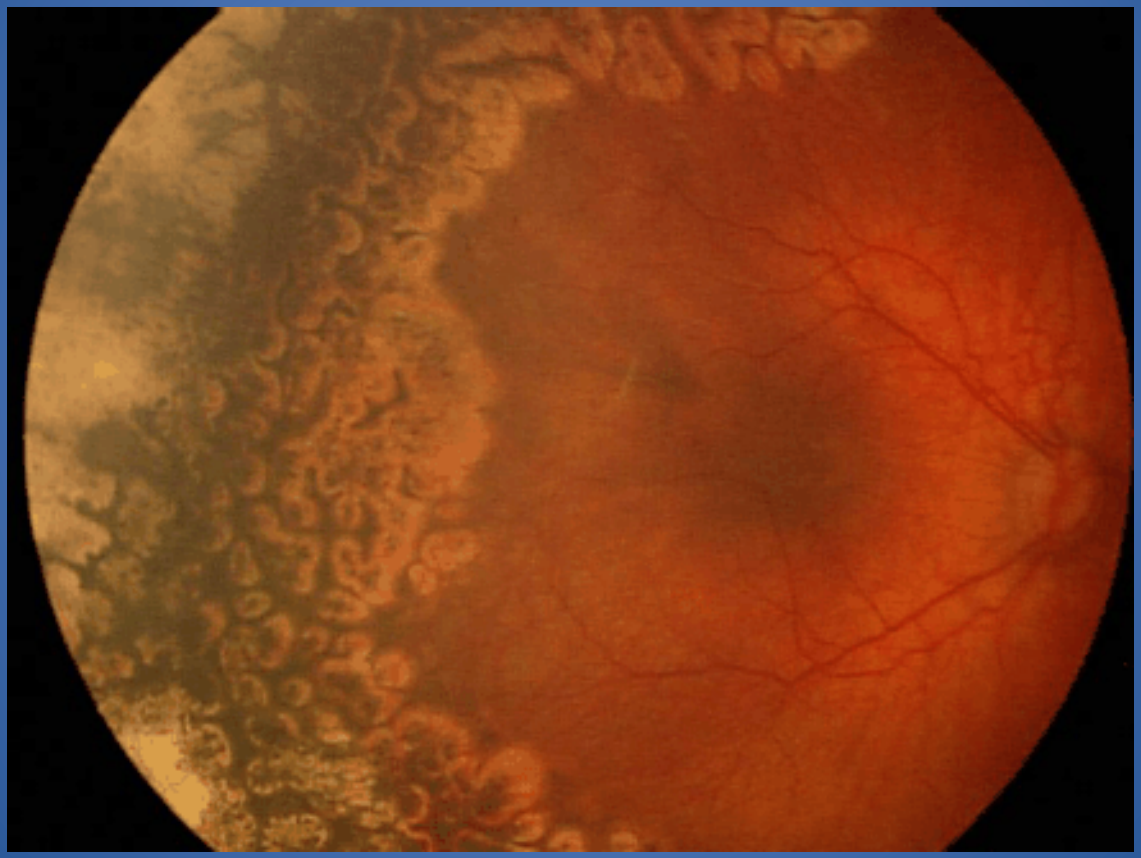
ZDRAVLJENJE

A. Monitoring dodajanja O_2, dodajanje vit. E, obravnava v usposobljenih enotah
B. SPREMLJANJE – stopnja 1 in 2, delno stopnja 3
C. LASER / KRIOTERAPIJA – delno stopnja 3
D. Anti-VEGF
E. VITREKTOMIJA – stopnja 4 in 5

→slabi funkcionalni (ne pa tudi nujno anatomski) rezultati

ZDRAVLJENJE

- C. KRIOTERAPIJA /LASER
  - LASER (da boljše rezultate in je metoda izbire)
    - →diodni laser (810 nm) z indirektnim oftalmoskopom za transpupilarno LFK
  - Ko dosežena **pražna faza (Treshold ROP):**
    - **ROP v zoni I: katerakoli stopnja z boleznijo plus**
    - **ROP v zoni I: stopnja 3 brez bolezni plus**
    - **ROP v zoni II: stopnja 2 ali 3 z boleznijo plus**
  - Ko je prag identificiran imamo max 1 teden časa za terapijo (poseg po možnosti v 72 urah)
  - Obdelamo avaskularni del mrežnice
  - K po 3-7 dneh, da ponovimo poseg, če potrebno



ZDRAVLJENJE

- D. Anti- VEGF
  - Bevacizumab bolj učinkovit kot laser za ROP stopnje 3 v zoni I (ne pa v zoni II)
  - Po terapiji se lahko v avaskularnem delu razvijejo normalne žile (laser to področje uniči)
  - Po aplikaciji sledenje na 1 teden
  - Ni dolgoročnih študij

*. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2011; 364(7):603–615

NADALJNA OBRAVNAVA

- K 4-6 M po odpustu
- Vodenje pri oftalmologu, ker pogosto: STRABIZEM, AMBYOPIJA, VISOKE REFRAKTIVNE NAPAKE, KATARAKTA…

Predstavitev primerov

T. P., ž, jun 1999

Rojena 25. tednu s porodno težo 730 g

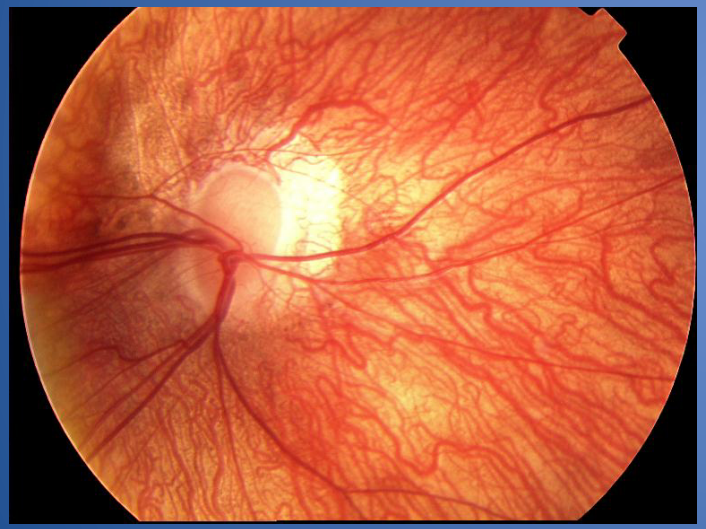
→sepsa, retinopatija nedonošenčka 2. stopnje, obojestransko tudi bolezen plus (brez kriterijev za terapijo)

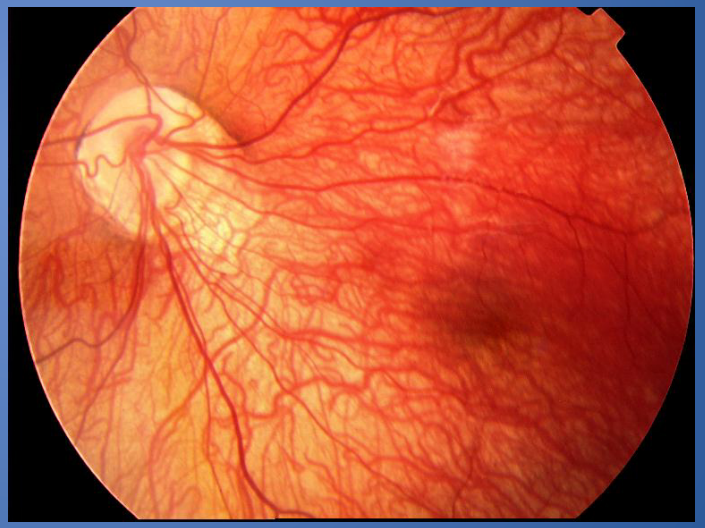
T. P., ž, jun 1999

Pri 3 letih hospitalizirana za oceno vidne funkcije:

- Nosi očala -7,00 oz -8,00
- Minimalni konvergentni strabizem
- Latentni nistagmus
- Vdo: 0,2; Vlo: 0,3; VD/L: 0,5
- Optični mediji čisti
- Fd D/L: displastični PNO, anomalna žilna lijaka s potegom žilja temporalno, regresija retinopatije
- ELEKTROFIZIOLOGIJA pokaže sum na postretinalno okvaro

T. P., ž, jun 1999





T. P., ž, jun 1999

Pri 8 letih hospitalizirana zaradi odstopa mrežnice na D očesu:

- VDo: dojem +; Vlo: -10,0 – 2,0/180°=0,15
- Fd Do: totalni odstop mrežnice s PVR

  Lo: PNO bledorožnata, ostro omejena, obsežna peripap. atrofija, miopične in degenerativne spremembe

→<u>VPP et tamp. cum olei siliconi o. dex</u>

→ kasneje <u>odstranitev silikona in PhE + IOL</u>

T. P., ž, jun 1999

Pri 11 letih hospitalizirana zaradi ponovnega odstopa mrežnice na desnem očesu:

- VDo: GPO; VLo: 0,4-0,5cc
- Rotatorni nistagmus
- BM: Do: pasasta keratopatija, zenica razokrožena, anteriorne sinehije, Iol na mestu, fibroza post. Lečne kapsule

  Lo: bp
- Fd: Do: PNO bledejša, spodaj nazalno mrežnica dvignjena;

  Lo: PNO svetlejša, rahlo zvrnjena, slab fov. Refleks, mrežnica stanjšana

T. P., ž, jun 1999

→ VPP et tamp. cum olei siliconi o. dex.

Pri 13 letih hospitalizirana za raztapljanje kalcijevih depozitov desne roženice

- Vdo: GPO; Vlo: 0,5cc

L. G., m, jan 2011

- Rojen pri 23 t in 3/7 s porodno težo 620 g

  →sindrom dihalne stiske, apneja, bronhopulmonalna displazija, anemija, zlatenica, motnje v ravnotežju natrija, odprt ductus arteriosus in retinopatija nedonošenčka ROP +

L. G., m, jan 2011

Med hospitalizacijo:

1. Prvič pregledan 6 t po rojstvu (29 t PMS)
2. Pri 36 t PMS odkrit ROP plus stopnje 3 - 4
3. Pri 36 t in 6/7 pregled v spl. anesteziji + krioterapija nazalno obojestransko
4. Čez 12 dni (38 t in 4/7) krioterapija temporalno obojestransko

L. G., m, jan 2011

Prvi pregled po odpustu (41 t PMS):

- Fd D/L: PNO rožnati, omejeni, v nivoju, vene izrazito širše, bolezen plus, nazalno periferno obojestransko trakcija mrežnice (desno > levo)





L. G., m, jan 2011

Pregled pri (korigirano) 3 M:

- Gleda navzdol, retrakcija vek, občasno horizontalni nistagmus
- Premer roženic D 9mm, L 10mm
- Zrkli bledi, optični mediji čisti
- PNO obojestransko sivkasti, ostro omejeni, displastična žilna lijaka, žile ozke, za žilnim lokom pečati po kriokoagulaciji, slabša foveolarna odseva

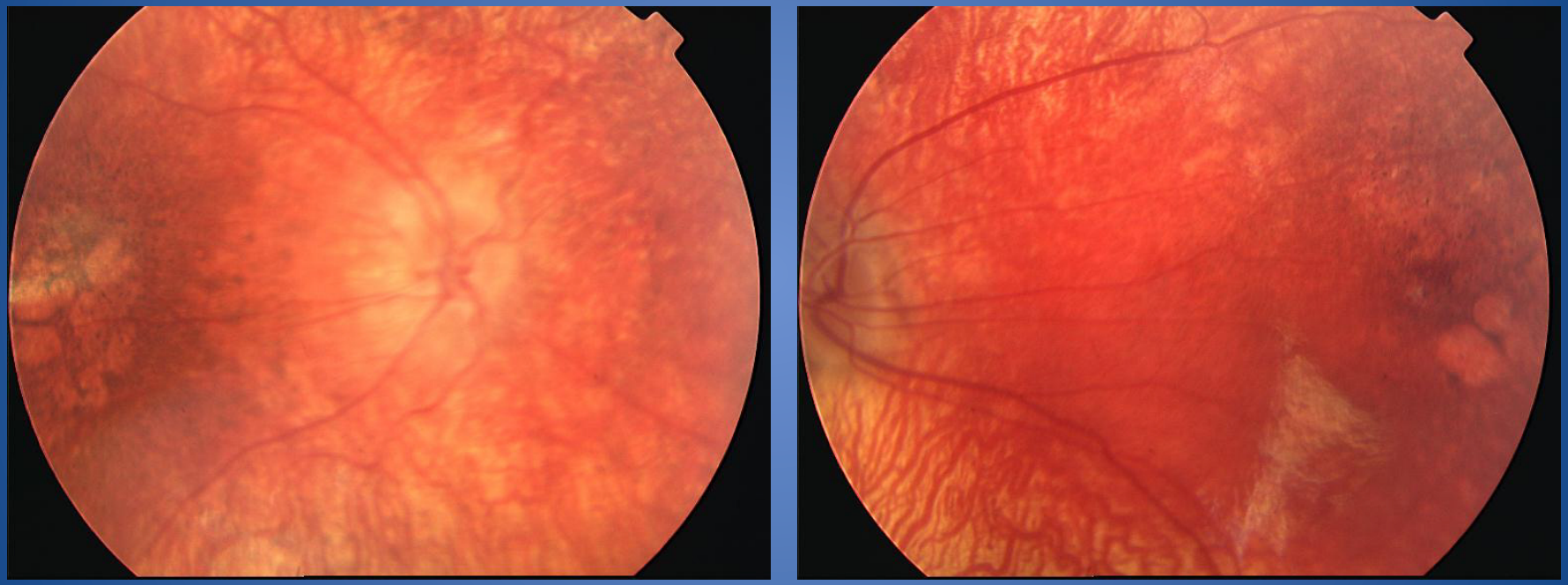
L. G., m, jan 2011

Pregled pri (korigirano) skoraj 1 L:

- Horizontalni in rotatorni nistagmus
- SKIA: D +0,50 L -3,00
- Optični mediji čisti
- Fd Do: Nazalno trakcija mrežnice in obsežna atrofija

  Lo: centralno mrežnica leži, številni pigmentirani areali
- Rp: očala za korekcijo miopije

L. G., m, jan 2011



L. G., m, jan 2011

Pri (korigirano) 20 M hospitaliziran za oceno vidne funkcije:

- VEP in ERG: Z desnega in levega očesa so prisotni znaki za prizadetost funkcije mrežnice (pomembno znižan do neizziven bliskovni ERG), medtem ko je postretinalna vidna funkcija na binokularno draženje relativno ohranjena (izzivna sta reversal VEP na 400 min. kvadratke in onset VEP na 50 min. kvadratke)

NOVOSTI

- Številne bazične študije patogeneze in dejavnikov, ki vplivajo na razvoj ROP
- Že nekaj let deluje skupina BEAT ROP-glavne ugotovitve o zdravljenju ROP 3+ z Bevacizumabom

  Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ; BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. N Engl J Med. 2011; 364(7):603–615
- Napredek v "imagingu":
  - kamera RetCam
  - Keelerjev sistem indirektnega oftalmoskopa in digitalnega zajemanja slik
  - razširjen program za analizo fotografij očesnega ozadja in objektivno kvantifikacijo sprememb retinalnega žilja in tortuoznosti (ocena plus disease pri ROP) ROPtool

RetCam

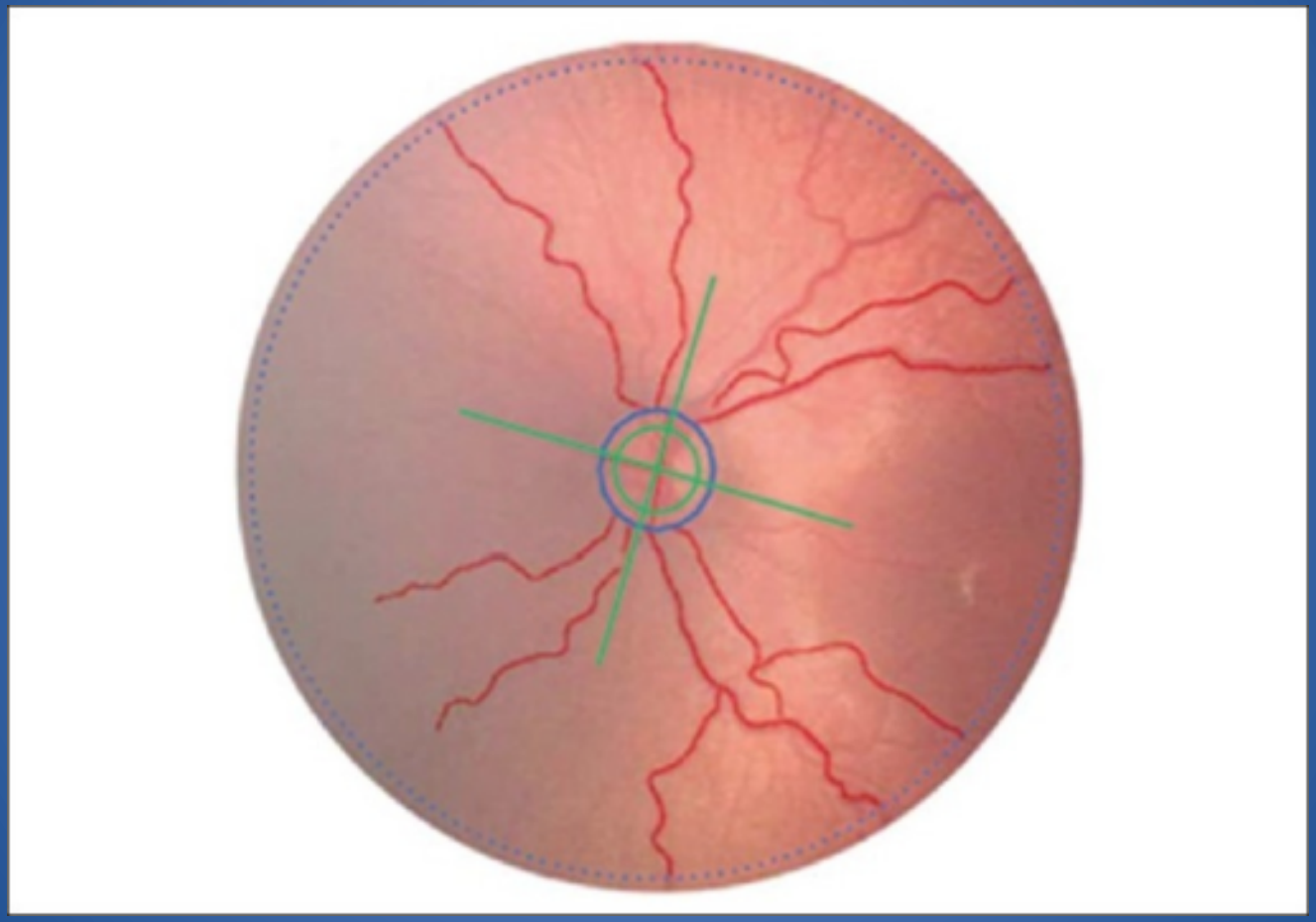




KEELERJEV SISTEM



ROPtool



ZAKLJUČEK

- Izboljšanje preživetja zelo nezrelih otrok → ROP-a ni mogoče preprečiti, naš cilj je, da bodo posledice čim manjše, zato:
  1. UČINKOVITO PRESEJANJE
  2. UČINKOVITO ZDRAVLJENJE
  3. UČINKOVITA NADALJNA OBRAVNAVA



Hvala za pozornost!