

POSTĘPY NEONATOLOGII

ADVANCES IN NEONATOLOGY

ISSN 1640-3959

NUMER • NUMBER 2
TOM • VOLUME 19
ROK • YEAR 2013

5

PUNKTÓW
EDUKACYJNYCH
za prenumeratę
„Postępów Neonatologii”

20

PUNKTÓW
EDUKACYJNYCH
za publikację artykułu
w „Postęпах Neonatologii”



Czasopismo w bazie
Index Copernicus – punktacja 3,78
Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego – punktacja 2

Współczesne poglądy na etiopatogenezę i leczenie retinopatii wcześniaków

Current views on etiopathogenesis and treatment of retinopathy of prematurity

Jolanta Warzycha¹, Marian Halkiewicz¹, Marta Baryła¹, Jolanta Majer²

Streszczenie

Większość powikłań okulistycznych u wcześniaków jest następstwem retinopatii. Jednocześnie wcześniaki mają inne problemy zdrowotne, które wpływają na stan narządu wzroku. Należą do nich nie tylko uszkodzenia somatyczne, ale organiczne zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym, opóźnienia w rozwoju umysłowym czy zaburzenia emocjonalne. Dlatego leczenie wcześniaka powinno być wielospecjalistyczne, kompleksowe i uwzględniać współpracę z rodzicami.

W wykrywaniu wczesnych stadiów retinopatii bardzo ważną jest współpraca neonatologa z okulistą. Spostrzeżenie tych stadiów wymaga jednak systematycznych badań okulistycznych u dzieci urodzonych przed 36 tygodniem ciąży lub z hipotrofią. Zgodnie z Zaleceniem Komitetu d/s Retinopatii Wcześniaków Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z dn. 25.07.1991 oraz zgodnie z Wytycznymi Krajowego Zespołu Konsultanta w dziedzinie Pediatrii i Medycyny Szkolnej z dn. 15.12.1992 obowiązuje schemat badania dzieci urodzonych przedwcześnie w 4, 8, 12 tygodniu życia, a następnie około 12 miesiąca życia. Nakaz dotyczy dzieci, u których w czasie kolejnych badań okulistycznych nie stwierdzono cech retinopatii. W razie wystąpienia objawów choroby, postępowanie ustalane jest indywidualnie.

Słowa kluczowe: retinopatia, wcześniaki, neonatolog, okulista, leczenie

Summary

Most of the ocular complications of prematurity is a result retinopathy. However, preterm infants have other health conditions problems that affect the state of the eye. These include not only somatic damage but also the organic changes in the central nervous system, mental retardation or emotional disorders. Therefore, premature baby treatment should be multidisciplinary, comprehensive and carried out in collaboration with parents.

In detecting early stages of retinopathy is very important to the neonatologist collaboration with an ophthalmologist. However, the diagnosis these stages requires regular ophthalmologic examinations in children born before 36 weeks of gestation or hypotrophy. According to the Recommendation Committee for Retinopathy of Prematurity Polish Ophthalmological Society dated 25.07.1991 and with the guidelines of the National Team of Consultants in the field of Pediatrics and Medicine, School of 15.12.1992, the scheme applies study of children born prematurely at 4, 8, 12 weeks of age, and then about 12 months old. The order includes children who at the time of the next ophthalmologic examinations showed no signs of retinopathy. In case of symptoms of the disease, the procedure is determined individually.

Key words: rethinopathy, premature babies, neonatologist, ophthalmologist, treatment

Retinopatia wcześniaków (ROP – *retinopathy of praematurity*) jest uznawana w Polsce za główną przyczynę ślepoty dzieci [2, 7]. Medyczne i społeczne skutki choroby sprawiają, że od wielu lat jest ona przedmiotem badań okulistów i neonatologów. Schorzenie to polega na uszkodzeniu niedojrzałych naczyń krwionośnych wskutek zaburzenia równowagi między oksydacyjnymi i antyoksydacyjnymi procesami zachodzącymi w tkance.

Retinopatia wcześniaków była znana pod nazwą zwłóknienie pozasoczewkowe (RLF – *fibroplasia retrolentalis*). Obecnie to określenie jest zarezerwowane dla końcowego stadium choroby.

Etiopatogeneza i czynniki ryzyka retinopatii wcześniaków

Czynniki ryzyka w aspekcie historycznym

Od czasu pierwszych obserwacji poczynionych przez bostońskiego okulistę Terry'ego w 1942 r. są prowadzone badania kliniczne i doświadczalne mające na celu określenie czynników etiopatogenetycznych ROP i mechanizmów rozwoju tej choroby [1, 2, 7].

Na początku lat 50. ubiegłego wieku, kiedy leczeniem było postępowaniem rutynowym według

¹ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie, Oddział Noworodków i Wcześniaków

² Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie, Szpitalny Oddział Ratunkowy

Adres do korespondencji: Jolanta Warzycha, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny, Oddział Neonatologii, ul. Bialska 104/118, 42-200 Częstochowa, e-mail: jolawarzycha@onet.pl, tel. (34) 367 35 64

zasady: „im więcej, tym lepiej”, obserwowano epidemię ślepoty wśród dzieci przedwcześnie urodzonych. Od 1943 do 1953 r. na całym świecie z powodu ROP utraciło wzrok 10 000 dzieci.

Uznanie toksycznego wpływu tlenu na niedojrzałą siatkówkę doprowadziło w drugiej połowie lat 50. i na początku lat 60. do ograniczenia tlenoterapii w opiece neonatologicznej. Częstość występowania ROP wówczas się zmniejszyła, ale wzrosła śmiertelność wcześniaków oraz uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego z powodu niedotlenienia. Ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej zależy między innymi od stopnia niewydolności oddechowej. Dlatego też u dzieci z niewydolnością oddechową znacznego stopnia zastosowanie 30–40% tlenu w inkubatorze nie zapewniało prawidłowego utlenowania tkanek, natomiast u wcześniaków z niewielką niewydolnością ta sama ilość powodowała znaczną hiperoksemie [3, 8].

W latach 80. rozwój intensywnej opieki neonatologicznej (w tym stosowanie nieinwazyjnej metody ciągłego monitorowania i przezskórnego określania stężenia tlenu we krwi) spowodował wzrost przeżycia dzieci z niskim wiekiem płodowym i najmniejszą masą urodzeniową. Właśnie te czynniki: masa ciała i wiek płodowy wyznaczają poziom ryzyka ROP (tab. 1 i tab. 2).

Tab. 1. Częstość występowania retinopatii wcześniaków w zależności od urodzeniowej masy ciała.

Urodzeniowa masa ciała, g	Procent
< 1000	25,0
1000–1500	13,5
1500–2000	4,1
2000–2500	0,1

Źródło: Prost, 1996.

Tab. 2. Częstość występowania retinopatii wcześniaków w zależności od wieku płodowego.

Wiek płodowy	Procent
< 28	16,9
28–32	13,0
> 32	1,3

Źródło: Prost, 1996.

Według Prosta w Polsce od 200 do 300 dzieci rocznie traci wzrok z powodu ROP [14, 15], a według Phelps'a 2–4% dzieci z masą urodzeniową < 1500 g oraz 5–11% z masą niższą od 1000 g.

Tlen, który od dawna był uznawany za podstawowy czynnik etiologiczny ROP, nie jest ani konieczny, ani jedyny, ani wystarczający do zaburzenia prawidłowo przebiegających procesów unaczynienia siatkówki. Na powstanie i dynamikę rozwoju choroby może wpływać wiele czynników pochodzących zarówno od ciężarnej, jak i noworodka. Avery i Glass zawarli to w poniższej formule [1].

$$\text{OP} = \text{wczęśniactwo (zawsze)} + \text{tlen (często)} + \text{inne czynniki (zmiennie)}$$

Schaffer i wsp. wykazali, że u wcześniaków urodzonych z masą ciała poniżej 1250 g każde zmniejszenie się o 100 g wymienionej masy urodzeniowej oraz każdy tydzień większej niedojrzałości zwiększa ryzyko rozwoju ostrego ROP odpowiednio o 27% i 19% [16].

Rozwojem ostrej fazy ROP bardziej są zagrożone dzieci z wahającymi się poziomami utlenowania krwi, przekraczającymi 30–100 mmHg, zwłaszcza w czasie dwóch pierwszych tygodni życia. Odpowiednio dużą ilość tlenu zapewnia hemoglobina płodowa cechująca się znacznie większym powinowactwem do tlenu w porównaniu z hemoglobina dorosłych.

Związek retinopatii z rozwojem unaczynienia w życiu płodowym

Zrozumienie mechanizmu szkodliwego działania tlenu i innych czynników patogennych wymaga poznania zasad prawidłowego rozwoju ontogenetycznego unaczynienia siatkówki. Komórki mezenchymalne będące prekursorami naczyń wywędrują z okolicy tarczy nerwu wzrokowego w 16 tygodniu ciąży, rozprzestrzeniają się w warstwie włókien nerwowych i osiągają rąbek zębaty po stronie nosowej w 36 tygodniu ciąży, a po stronie skroniowej około 40 tygodnia ciąży [7]. Proces dojrzewania naczyń w części obwodowej siatkówki, nawet mimo jej całkowitego unaczynienia, może trwać do piątego miesiąca po urodzeniu. Z komórek mezenchymalnych w wyniku podziału powstają komórki śródbłonka tworzące sznury, te następnie ulegają kanalizacji i tworzą siatkę kapilarną, która ewoluje w dojrzałe tętnice i żyły. Rozwój unaczynienia siatkówki w czasie ontogenezy prawdopodobnie zależy od ciśnienia parcjalnego tlenu w tkance siatkówkowej oraz od osiągnięcia pewnego stopnia przebudowy naczyń siatkówki, leżących w jej obwodowych częściach. Przypuszcza się, że niedotlenienie jest bodźcem do prawidłowego rozwoju i dojrzewania naczyń, natomiast nadmiar tlenu może ten proces przerwać. W czasie życia wewnątrzmacicznego migracja komórek wrzecionowatych oraz ich różnicowanie do komórek śródbłonka jest stymulowane przez względne niedotlenienie najbardziej obwodowych nieunaczynionych części siatkówki. Późniejszy selektywny przerost jednych włóścińców i zanik innych jest związany ze wzrostem przepływu naczyniowego oraz zwiększeniem się perfuzji tlenu w tkankach.

W retinopatii pod wpływem zwiększonego stężenia tlenu następuje zwężenie naczyń; jest to obronny, autoregulujący mechanizm siatkówki, zmniejszający przepływ krwi przez naczynia, co obniża ryzyko uszkodzenia śródbłonka niedojrzałych włóścińców. Następnie dochodzi do zaburzenia równowagi między procesami oksydacyjnymi a antyoksydacyjnymi i po-

wstania wolnych rodników tlenowych, które uszkadzają śródbłonek naczyń i zahamowują prawidłowe unaczynienie siatkówki. W miejscach nieunaczynionej siatkówki są wytwarzane nadmierne ilości czynników wzrostu naczyń (VEGF), wywołujące nieprawidłową i niekontrolowaną proliferację naczyń oraz wrastanie ich do ciała szklanego.

Przegląd czynników ryzyka ROP

Obecnie uważa się, że mechanizm szkodliwego działania tlenu na naczynia krwionośne siatkówki polega na bezpośrednim uszkodzeniu komórek śródbłonna niedojrzałych włóściczek przez wolne rodniki tlenowe: tlen singletowy, anionorodnik ponadtlenkowy, jon hydroksylowy i nadtlenuk wodoru. Rodniki te powodują uszkodzenie enzymów proteinowych oraz peroksydację lipidów błony komórkowej śródbłonna naczyń [6, 25].

U dzieci urodzonych przedwcześnie nie są w pełni wykształcone mechanizmy „zmiatania” wolnych rodników tlenowych ze względu na niedojrzałość systemów ochronnych glutationu, alfa-tokoferolu oraz niedobór lub całkowity brak enzymów antyoksydacyjnych.

Jest prawdopodobne, że u bardzo niedojrzałych wcześniaków hiperoksemia lub nawet normoksemia może wywołać kaskadę reakcji wolnorodnikowych. Następstwem jest uszkodzenie śródbłonna naczyniowego w miejscu, gdzie jest on najbardziej wrażliwy, czyli na granicy mezenchymy i prymitywnej sieci naczyń włosowatych siatkówki. Dochodzi do obliteracji niedojrzałych włóściczek oraz gromadzenia się na granicy unaczynionej i nieunaczynionej siatkówki tkanki mezenchymalnej w postaci obocznych połączeń tętniczko-żylnych. Tworzy się wyjątkowa struktura naczyniowa, obserwowana klinicznie jako linia demarkacyjna, patognomoniczna dla czynnej fazy ROP.

W 80–90% przypadków komórki mezenchymalne w obrębie linii demarkacyjnej dzielą się i różnicują, tworząc sieć naczyń włosowatych, wrastających w obszar nieunaczynionej siatkówki.

U części wcześniaków zahamowanie procesu prawidłowego rozwoju unaczynienia siatkówki powoduje postępujące niedotlenienie jej pierwotnie nieunaczynionej części, gdzie nie doszło jeszcze do powstania naczyń, a w konsekwencji wzmożoną produkcję i wydzielanie przez nią mediatorów chemicznych (VEGF) stymulujących nowotwórstwo naczyniowe. Zmian takich nie obserwuje się na obszarze wtórnie nieunaczynionej siatkówki, gdzie naczynia ulegały zniszczeniu przez tlen. Następstwem zachodzących zmian jest destrukcyjna proliferacja włóknisto-naczyniowa do ciała szklanego, towarzyszy jej wzrost tkanki glejowej, a brak bariery naczyniówkowo-siatkówkowej tworzących się naczyń jest powodem wylewów krwi i przesięków. Obumieranie powstałej bliznowatej

tkanki prowadzi do pociągania siatkówki i jej odwarstwiania.

Uważa się, że nie tylko hiperoksemia, ale także nagła hipoksemia, szczególnie po zakończonej tlenoterapii, mogą pogłębiać niedotlenienie siatkówki i zwiększać uwalnianie przez nią czynników naczyniotwórczych [18].

Masa ciała, wiek płodowy oraz liczba dni tlenoterapii jako słynna triada Meiera-Gibbonsa [11, 18]

Meier-Gibbons na podstawie trzech najczęściej wymienianych wskaźników ryzyka ROP określił indeks bezpieczeństwa wcześniaków zagrożonych rozwojem choroby. Jego wartość powyżej jedności, obliczona według wzoru:

$$S (\text{indeks bezpieczeństwa}) = \frac{\log \text{masy urodzeniowej [kg]} + \text{wiek płodowy [tyg.]}}{\text{liczba dni tlenoterapii}}$$

jest równoznaczna z brakiem ryzyka rozwoju ostrych stadiów ROP [12].

Hiperkapnia i hipokapnia

Badania kliniczne wykazały, że rozwój ROP jest zależny nie tylko od ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej, ale również od stężenia dwutlenku węgla. Liczne epizody hiperkapnii, zwłaszcza w czasie trwania tlenoterapii, mogą mieć istotniejsze znaczenie kliniczne niż hiperoksemia. Podwyższone stężenie CO₂ we krwi powoduje z jednej strony rozszerzenie naczyń krwionośnych śródbłonna naczyniowego, z drugiej zaś wzrost ciśnienia transmuralnego w naczyniach, prowadzący do krwotoków włóściczkowych i proliferacji nieprawidłowych naczyń. Również epizody hipokapnii mogą zwiększać ryzyko rozwoju ROP [10].

Pozostałe czynniki

Oprócz powyżej wymienionych czynników ryzyka ROP należy również wymienić:

- niestabilność krążenia i oddechu u wcześniaków;
- niską punktację w skali Apgar;
- reanimację poporodową;
- wczesną intubację;
- przedłużony czas trwania wentylacji mechanicznej;
- liczne epizody bradykardii i bezdechów wymagających oddechu wspomaganego [23].

Często wymienianym czynnikiem zagrożenia ROP są transfuzje uzupełniające i wymienne, co wiąże się z mniejszym powinowactwem do tlenu hemoglobiny osób dorosłych w porównaniu z hemoglobiną płodową, a tym samym z większym uwalnianiem tlenu do tkanek [11].

Za wskaźniki predykcji ROP uznaje się też:

- liczne epizody hipoglikemii u wcześniaków;
- niedokrwistość i niedobór żelaza;
- kwasicę metaboliczną, która osłabia ochronne działanie systemów antyoksydacyjnych;
- posocznice i infekcje zwiększające aktywność ma-

kroflagów i uwalnianie wolnych rodników tlenowych;

- przedłużony czas trwania żywienia enteralnego.

Więszym ryzykiem rozwoju ROP są obciążone wcześniaki z porodów bliźniaczych, zwłaszcza jeśli różnica masy ciała między bliźniętami jest równa lub większa od 15%, oraz noworodki płci żeńskiej i rasy białej.

Według Schaffera i wsp. prawdopodobieństwo rozwinięcia się fazy ostrej ROP rośnie u dzieci urodzonych poza centrami neonatologicznymi, co autorzy tłumaczą dłuższym czasem hospitalizacji z powodu powikłań wynikających z wcześniactwa [16].

W powstaniu ROP podkreśla się również udział światła. Część autorów uważa, że światło indukuje powstawanie wolnych rodników tlenowych. Pod wpływem światła powstaje we krwi fotoaktywna protoporfiryna IX, która powoduje wyzwalenie aktywnego tlenu uszkadzającego siatkówkę.

Glass stwierdził, że przedwczesna ekspozycja niedojrzałej siatkówki na intensywne oświetlenie na oddziałach opieki neonatologicznej zwiększa ryzyko choroby ze względu na bezpośrednie toksyczne działanie tlenu na siatkówkę oraz zaburzenie jej metabolizmu [1]. Redukcja natężenia oświetlenia z 600 do 150 luksów znacznie zmniejsza liczbę zachorowań na ROP, szczególnie u dzieci o masie urodzeniowej poniżej 1000 g.

Istotne dla powstania choroby są również powikłania przebiegu ciąży, powodujące stany przewlekłej hipoksemii płodu:

- krwawienia w II i III trymestrze ciąży, ostra niedokrwistość ciężarnej;
- stan przedrzucawkowy;
- zapalenie owodni;
- przewlekłe palenie tytoniu.

Opisane przez niektórych autorów przypadki ROP występującej łącznie z wrodzonymi wadami, takimi jak: małogłowie, wodogłowie, niedorozwój nadnerczy, trisomia chromosomu 18, wielowadzie, potwierdzają teorię o wewnątrzmacicznie działających czynnikach choroby.

Do czynników etiopatogenetycznych ROP należą również leki. Związki ksantynowe (aminofilina, teofilina, kofeina) pobudzają ośrodek oddechowy i zwiększają przepływ krwi, czego efektem jest zwiększenie jej utlenowania i przedłużenie kontaktu niedojrzałych naczyń z tlenem. Aspiryna zaburza równowagę między poziomem prostacykliny i tromboksanu, rozszerza naczynia krwionośne i zwiększa efekt toksycznego wpływu tlenu na śródbłonek naczyń. Sterydoterapia, nawet krótkotrwała, stosowana u wcześniaków w celu zapobieżenia dysplazji oskrzelowo-płucnej, może przedłużyć czas trwania mechanicznej wentylacji i tlenoterapii, a więc grozi powstaniem ROP.

Według Darłowa również indometacyna stosowana u dzieci z przetrwałym przewodem tętniczym

Botalla zwiększa ryzyko rozwoju retinopatii w porównaniu z wcześniakami niepoddanymi takiemu leczeniu [3]. Zdaniem niektórych autorów terapia surfaktantem jest relatywnym czynnikiem ryzyka ROP ze względu na zmniejszanie śmiertelności w grupie najbardziej niedojrzałych wcześniaków oraz zwiększenie przepływu naczyniowego w mózgu, w siatkówce i w naczyniówce [4, 5].

Natomiast badania przeprowadzone przez Canadian Exosurf Neonatal Study Group wykazały zmniejszenie się częstości rozwoju ostrego ROP w grupie wcześniaków leczonych surfaktantem [21].

Opisywane przez wielu autorów współwystępowanie ROP z innymi chorobami, których etiologia wiąże się z uszkadzającym działaniem wodnych rodników tlenowych i niedużą skutecznością systemów antyoksydacyjnych, a więc z zespołem zaburzeń oddychania, dysplazją oskrzelowo-płucną, krwawieniem do OUN, przetrwałym przewodem tętniczym Botalla i martwiczym zapaleniem jelit, nakazuje zachowanie szczególnej ostrożności w opiece okulistycznej nad wcześniakami, u których schorzenia te się rozwinęły.

Obraz kliniczny retinopatii wcześniaków

Badanie oftalmoskopowe dna oka wcześniaków

Dno oczu wszystkich dzieci urodzonych przedwcześnie cechują typowe oznaki niedojrzałości. Siatkówka i naczyniówka mają bladożółte, niekiedy żółtoróżowe zabarwienie z małą ilością barwnika. Tarcza nerwu wzrokowego barwy szarej lub żółtawej, o nieostrych granicach nie ma wyraźnego zagłębienia fizjologicznego. Okolica płamkowa siatkówki jest podobna do otaczającego tła, refleksów tęczówkowych się nie obserwuje [7].

Wcześniactwo wiąże się niekiedy z występowaniem wad rozwojowych, takich jak: przetrwałe hiperplastyczne ciało szkliste, przetrwała tętnica ciała szklistego lub obie te anomalie jednocześnie, a także wrodzonych fałdów siatkówki, szczelin naczyniówki i siatkówki. Utrudnia to czasem ocenę dna oczu u tych dzieci i rozpoznanie retinopatii wcześniaków. Niekiedy choroby metaboliczne, uwarunkowane genetycznie, np. hiperacidemia w zespole Lowe'a (wąskie źrenice i zaćma wrodzona) dotyczą dzieci przedwcześnie urodzonych, co także nie sprzyja prawidłowej diagnozie zmian siatkówkowych związanych z wcześniactwem.

Stwierdzenie cech charakterystycznych dla oka wcześniaka nie jest tożsame z rozpoznaniem ROP. Rozwój retinopatii w jej naturalnym przebiegu cechuje się różnorodnością obrazu klinicznego i etapów choroby.

Istnieje związek między wiekiem ciążowym a usytuowaniem zmian chorobowych w siatkówce. Pierwsze objawy ROP stwierdza się w obrębie części nosowej siatkówki u wcześniaków urodzonych do 30 tygodnia

życia płodowego. Zmiany w części skroniowej występują u dzieci bardziej dojrzałych w chwili porodu, to jest powyżej 30 tygodnia ciąży. U dzieci bardzo niedojrzałych istnieje szeroka strefa beznaczyniowa obejmująca rozległe całe obwód siatkówki. Ma ona skłonność do pierwotnego unaczynienia od strony nosowej. Pojawienie się cech choroby najpierw w tej części siatkówki jest zgodne z obserwacjami, że procesy rozwojowe retinopatii wcześniaków nie rozpoczynają się jednocześnie na całym obwodzie [9].

Klasyfikacja IC-ROP

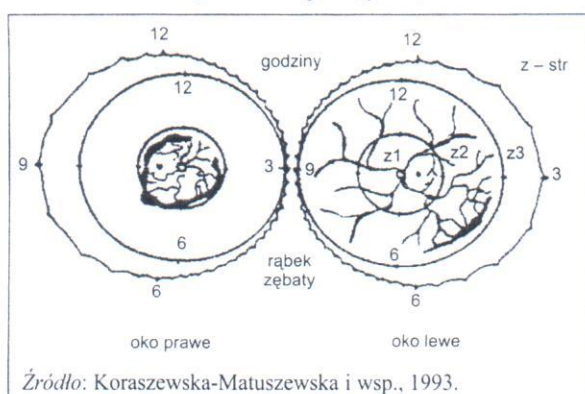
Celem ujednoczenia opisu zmian w narządzie wzroku w przebiegu retinopatii Międzynarodowy Komitet do Spraw Retinopatii Wcześniaków (IC-ROP) opracował w 1984 r. schemat klasyfikacyjny, częściowo zmodyfikowany w 1988 roku. Zawiera on opis usytuowania zmian, ich rozległość i stopień zaawansowania choroby.

• Lokalizacja zmian.

Zmiany lokalizuje się, określając ich położenie względem oddalenia od tarczy nerwu wzrokowego: siatkówka jest podzielona na trzy strefy o kolistej powierzchni [14, 15]. Strefa I obejmuje obszar położony najbardziej z tyłu, obwiedziony okręgiem o promieniu równym podwójnej odległości od tarczy nerwu wzrokowego do plamki. Strefa II zajmuje powierzchnię rozciągającą się nosowo od granicy strefy I do rąbka zębatego i skroniowo do równika gałki. Strefa III obejmuje pozostałą półkieszycowatą powierzchnię siatkówki, skroniowo poza strefą II. Ten fragment siatkówki jest najbardziej narażony na powstanie ROP.

• Rozległość zmian.

Rozległość zmian umiejscowionych w odpowiednich strefach określa się w sposób typowy, w godzinach zegarowych. Jedna godzina odpowiada wycinkowi siatkówki o kącie 30 stopni (ryc. 1).



Ryc. 1. Rozległość zmian w retinopatii.

• Stopień zaawansowania zmian.

Stopień zaawansowania choroby ocenia się według stadiów jej rozwoju, w którym wyróżnia się fazę czynną i fazę regresji.

Faza czynna – w czynnej fazie choroby obserwuje się pięć stadiów, które mogą przechodzić w następne lub cofać się, zwykle dotyczy to początkowych okresów choroby.

- Stadium 1 to linia demarkacyjna, znana z patomechanizmu rozwoju ROP; podczas wziernikowania dna oka jest ona widoczna jako płaska, biała linia leżąca w płaszczyźnie siatkówki i oddzielająca przednią nieunaczynioną część siatkówki od tylnej unaczynionej. Jest to zmiana typowa dla rozpoznania retinopatii wcześniaków.
- Stadium 2 w tej fazie linia demarkacyjna nabiera wymiarów przestrzennych i wyodrębnia się z płaszczyzny siatkówki, przybierając formę wału.
- Stadium 3 – oprócz powyższych objawów występują również proliferacje włókno-naczyniowe, zdążające w kierunku ciała szklanego, wzdłuż wału w jego obrębie lub są oddzielone od wału.
- Stadium 4 – dochodzi do połowicznego lub okrężnego oddzielenia siatkówki.
- Stadium 5 obejmuje całkowite odwarstwienie siatkówki przyjmującej lejkowaty kształt. W zależności od kształtu lejka (otwarty, zamknięty) i jego położenia (przedni, tylny) następuje dalsza szczegółowa klasyfikacja stadium 5. Do ustalenia konfiguracji lejka jest niezbędne badanie ultrasonograficzne. W tym okresie fazy czynnej wypełnienie przestrzeni pozasoczewkowej unaczynionymi masami proliferacyjnymi powoduje utratę różowego odbłasku z dna oka i cechy zespołu białej źrenicy ze ślepotą i często współistniejącymi objawami wtórnymi.

Każdemu stadium rozwojowemu retinopatii wcześniaków może towarzyszyć objaw „+”. Polega on na nadmiernej krętości i poszerzeniu naczyń siatkówki w tylnym biegunie, niekiedy z wylewami krwi do siatkówki i ciała szklanego. Te objawy, połączone z zastojem żylnym i przekrwieniem tęczówki, sztywnością źrenicy, przymgleniem ciała szklanego, dają obraz ostrej, źle rokującej fazy choroby. Procesy patologiczne występujące w poszczególnych stadiach fazy czynnej mogą ulec zahamowaniu lub się cofnąć. Obserwuje się wówczas objawy charakterystyczne dla fazy bliznowatej – regresji. Nasilenie i rozległość fazy regresji zależy od stopnia ciężkości fazy czynnej [7].

Faza regresji – objawy występujące w okresie regresji zostały sklasyfikowane w skali pięciostopniowej.

- Stadium 1 dotyczy krótkowzroczności z towarzyszącymi obwodowymi zmianami barwnikowymi siatkówki i ciała szklanego.
- Stadium 2 obejmuje skroniowe siatkówkowo-szklanekowe proliferacje i zmiany w tylnym biegunie z cechami zeza pozornego.
- Stadium 3 jest wywołane ciężkimi obwodowymi zwłóknieniami.

- Stadium 4 jest następstwem częściowego pozasoczewkowego pierścieniowego zwłóknienia z niecałkowitym odwarstwieniem siatkówki.
- Stadium 5 określa całkowity pozasoczewkowy wzrost włóknisty i całkowite odwarstwienie siatkówki z towarzyszącą jaskrą.

Do objawów wikłających ROP i wynikających z wcześniactwa należą: krótkowzroczność, niezorność, różnowzroczność, niedowidzenie. Z retinopatią wcześniaków są związane również: jaskra, oczopląs, zaćma, małowocze, mała rogówka, zmiany zwyrodnieniowe w przednim odcinku, zaćma gałki ocznej.

Cały przebieg choroby zazwyczaj trwa około pięciu miesięcy. Początkowe jej objawy pojawiają się najwcześniej po ukończeniu trzech tygodni życia, lecz nie później niż dwa miesiące po urodzeniu.

Protokół rozpoznawczy

Badanie obejmuje ocenę aparatu ocznego przedniego odcinka, dna oka i refrakcję. Rutynowo należy przeprowadzić badanie USG [9, 17]. Badanie jest wykonywane na leżąco, po podaniu do worka spojówkowego kropli 0,25–0,5% Pantocaini celem znieczulenia powierzchniowego. Reakcje na światło ocenia się na podstawie zwrotu gałek w kierunku światła rzutowanego za pomocą wziernika ocznego oraz na podstawie reakcji źrenic na światło. Przedni odcinek bada się w mikroskopie firmy Opton w powiększeniu dwukrotnym.

Badanie dna oczu wykonuje się po rozszerzeniu źrenic za pomocą roztworu 2,5% Neosynephriny i 0,5% Tropicamidu, zazwyczaj po 2- lub 3-krotnym ich podaniu w odstępach 15-minutowych.

Oftalmoskopia pośrednia jest szczególnie przydatna do badania dzieci przebywających w inkubatorach na sali intensywnej opieki neonatologicznej. Przeprowadza się ją z użyciem soczewki Volk + 20 dsph.

Do porażenia akomodacji przy wykonywaniu skiaskopii stosuje się sol. 0,5% i 1,0% Tropicamid (zależnie od wieku badanego).

Wyniki otrzymanych badań klinicznych są weryfikowane zgodnie ze wskazaniami umieszczonymi w karcie badania dzieci z ROP, ustalonymi przez IC-ROP (ryc. 2). Karta zawiera dane robocze i dane odnoszące się do indywidualnego badania przedniego i tylnego odcinka oka.

Diagnostyka różnicowa retinopatii wcześniaków w badaniu ultrasonograficznym

Ultrasonografia jest uznawana za podstawowe badanie wspierające ocenę kliniczną w diagnostyce retinopatii wcześniaków. Wzrasta znaczenie USG w ocenie zmian zaawansowanych, zwłaszcza w przypadkach, w których jest brak udokumentowanych klinicznych obserwacji przebiegu choroby [9, 17].

W procesie różnicowania retinopatii należy uwzględnić patologie występujące od urodzenia lub mogące się rozwijać od pierwszych tygodni życia dziecka. Najczęściej są to:

- wady rozwojowe:
 - przetrwałe hiperplastyczne ciało szkliste;
 - przetrwała tętnica ciała szklistego;
- guzy nowotworowe:
 - siatkówczak;
- wylewy krwi do ciała szklistego;
- zmiany zapalne.

Wady rozwojowe

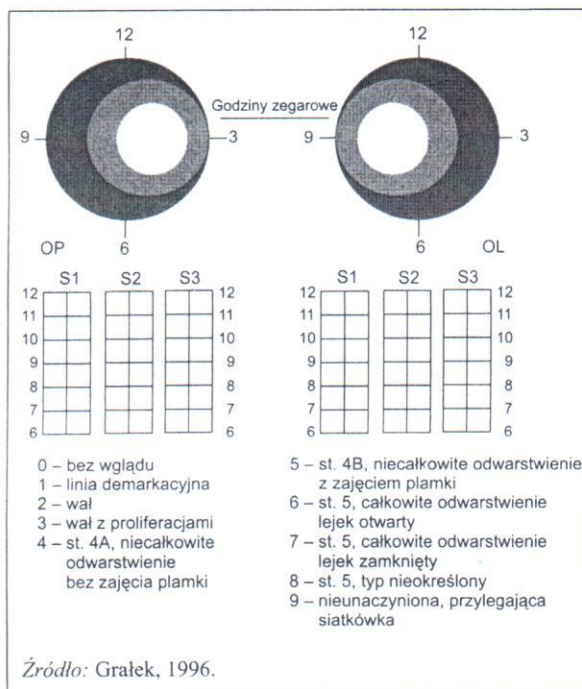
- Przetrwale hiperplastyczne ciało szkliste.

W połowie przypadków wada współistnieje z przetrwałą tętnicą ciała szklistego. W obrazie USG układ zmian jest trójkątny: podstawa łączy się z soczewką, a wierzchołek z tarczą nerwu wzrokowego. Zmiany nie przemieszczają się wraz z ruchami gałek – obraz może przypominać formację lejka zamkniętego.
- Przetrwala tętnica ciała szklistego.

Obraz przetrwałej tętnicy ciała szklistego jest dość charakterystyczny. Obserwuje się węższe hiperecho-geniczne pasmo w osi długiej gałki. W badaniu dopplerowskim można uwidocznić przepływ w drożnym odcinku tętnicy. Przepływ ma charakter wysokooporowy, co może być elementem różnicującym, ponieważ w naczyniach odwarstwionej siatkówki, obserwowanych w formacji lejka, przepływ jest niskooporowy.

Guzy nowotworowe – siatkówczak

W badaniu USG typowy obraz siatkówczaka to guzowaty twór ze zwapnieniami, zlokalizowany w obrę-



Ryc. 2. Fragment wzoru karty badania okulistycznego, zalecanej przez IC-ROP.

bie ciała szklatego. Zwapnienia dotyczą 90% guzów. W badaniu dopplerowskim obserwuje się intensywny, niskooporowy przepływ przez liczne naczynia [17].

Wylewy krwi do ciała szklatego, zmiany zapalne

Elementy krwi wynaczynionej do ciała szklatego we wczesnej fazie wylewu są widoczne w badaniu USG jako liczne punktowe echa rozsiane w ciele szklistym. Zmiany te są stopniowo resorbowane lub mogą ulegać organizacji w pasmowate błony włókniste. Zalecane są częste badania kontrolne w celu oceny ewolucji procesu chorobowego. W badaniu z opcją kolorową nie obserwuje się naczyń w zmianach włóknistych.

Elementy wysięku zapalnego w obrębie ciała szklatego podobnie jak wylewy krwi są uchwytny w badaniu USG jako liczne punktowe echa w ciele szklistym, przemieszczające się wraz z ruchami gałek ocznych. Zmiany te ulegają organizacji w pasmowate błony włókniste szybciej niż zmiany krwotoczne. W późnej fazie choroby proces zapalny jest przyczyną zaniku gałki i powoduje wiele błędnych rozpoznań siatkówczaka ze względu na obecność zwapnień i egzofitycznych mas wewnątrzgałkowych. Mylący jest zwłaszcza obraz toxocarozji ocznej.

Postępowanie terapeutyczne

Profilaktyka

- Przestrzeganie zasad tlenoterapii.

Nie można jednoznacznie określić, jaka jest bezpieczna granica ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi dla niedojrzałych naczyń krwionośnych siatkówki. Zależy ona indywidualnie od stopnia ich niedojrzałości. Przyjęto, że 14 dni stosowania tlenu w inkubatorze jest terminem granicznym. Im wcześniejsze przyjscie na świat, tym większy jest niedorozwój naczyń siatkówki i tym większe są jej nieunaczynione obszary poddane działaniu tlenu będącego składnikiem powietrza i środkiem leczniczym. W tej sytuacji leczenie ROP sprowadza się do prewencji przez monitorowanie dopływu tlenu u przedwcześnie urodzonych, przy czym jego zastosowanie w terapii zależy od stanu ogólnego dziecka. Miernikiem prawidłowo prowadzonego leczenia tlenem jest poziom utlenowania krwi tętniczej, a nie poziom przepływu tlenu w inkubatorze [19, 20, 22].

- Uzupełnianie czynników antyoksydacyjnych.

Niedojrzała siatkówka ma niedobór witaminy E i jest niezdolna do ochrony przed intoksykacją tlenową. Poziom witaminy E u wcześniaka wynosi 0,4 mg/dl, u dorosłych 1,0–3,0 mg/dl. Poziom terapeutyczny witaminy E wynosi 1,1 mg/dl. Poziom witaminy E 1–2 mg/dl należy utrzymać w surowicy krwi do momentu stwierdzenia dojrzałości siatkówki. Natomiast poziom 3–5 mg/dl zwiększa ryzyko martwiczego zapalenia jelit, krwawień dokomorowych i posocznicy [4, 5].

W związku z tym, że mezenchymalne połączenia

oboczne mogą powstawać już w czwartym dniu życia, witaminę E należy ordynować od pierwszego dnia życia w dawce 100 mg/kg dziennie. Przyjmuje się, że u dzieci leczonych na oddziałach intensywnej opieki medycznej stosuje się zestawy zawierające dostateczną dawkę witaminy E, zapewniającą jej stężenie bliskie zakresowi fizjologicznemu u dorosłych.

- Ograniczenie światła.

Sugestia, że światło może prowadzić do ROP, jest powodem ograniczenia oświetlenia miejsc, w których przebywają hospitalizowane wcześniaki. W tym celu stosuje się ciemniejsze szyby do inkubatorów, ustawia się je z dala od okien, zmienia pozycję ciała dzieci leżących w inkubatorach tak, aby do każdego oka wpadała jednakowa ilość światła, zasłania się oczy, zwłaszcza w czasie fototerapii [10].

Leczenie miejscowe – krioterapia, laseroterapia (laser diodowy lub argonowy)

Krioterapia jest wykonywana w stadium przedprogowym. Zabieg przeprowadza się w znieczuleniu ogólnym przezspojówkowo, w obrębie strefy nieunaczynionej, aż do uzyskania ognisk zblednięcia na siatkówce. Czas pojedynczego zamrożenia wynosi 2–3 sekundy. Stosuje się wziemik obuoczny i soczewkę +20,0 dsph. Średnica używanych końcówek przeważnie wynosi 1 mm (kriosonda zaćmowa). Niekiedy krioterapia wymaga powtórzenia, co wynika z konieczności zniszczenia wszystkich komórek wrzecionowatych, zaliczanych do czynników naczyniotwórczych. Niepożądane następstwa krioterapii to: zmiany zwyrodnieniowe siatkówki, anomalie okolicy plamkowej, zmiany naczyniówkowo-siatkówkowe upośledzające ostrość wzroku. Zabiegi wykonywane za pomocą lasera dają równie dobre wyniki anatomiczne i czynnościowe jak krioterapia. Mniejsze są natomiast odczyny zapalne i następne ogniska bliznowate na siatkówce. Laser może być stosowany przezspojówkowo i przezręcznie. Zabiegi krioterapii lub/i laseroterapii są skuteczne do trzeciego stadium fazy czynnej [13, 14].

Leczenie operacyjne

W czwartym stadium fazy czynnej są wykonywane operacje odwarstwionej siatkówki. Obejmują one wgłobienie twardówki z użyciem wszczepu nadtwardówkowego, opuszczenie gałki ocznej, obwodową resekcję twardówki [10, 13, 14].

Leki biologiczne

Dogałkowe (doszklistkowe) podanie ranibizumabu – fragmentu humanizowanego przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciwko ludzkiemu śródbłonkowemu czynnikowi wzrostu naczyń typu A (VEGF-A) [24].

Powikłania retinopatii wcześniaków

Powikłania mogą wystąpić zarówno w fazie regresji, jak i w fazie czynnej.

Powikłania fazy regresji

- Krótkowzroczność – dzieci z krótkowzrocznością wymagają przesłaniania jednego oka, aby zachować u nich widzenie obuoczne. U tych dzieci może się zdarzyć zez zbieżny lub pseudozez wskutek pociągania siatkówki przez tkankę ROP.
- Niedowidzenie.
- Zez.

Powikłania fazy czynnej

- Małoccze – w 4 i 5 stadium fazy czynnej małocze współistnieje często z małą, o zmniejszonej przezierności rogówką.
- Płytką komora przednia.
- Zarośnięta wąska źrenica.
- Odwarstwienie siatkówki – patogeneza odwarstwienia siatkówki ma złożony charakter. Może być spowodowana przięciem lub pociąganiem poprzez włókniste proliferacje. Próby zakładania opaski lub witrektomia w przypadkach ROP nie przyniosły znaczących wyników. Po całkowitym odwarstwieniu siatkówki często dochodzi do zaniku gałki ocznej z podwinięciem powieki. Wygląd dziecka poprawia zastosowanie sztucznego oka, łuski twardówkowej lub szkieł powiększających [6].
- Zmętnienie soczewki.
- Zaćma.

Piśmiennictwo

1. Avery G. B., Glass P.: Retinopathy of prematurity: what causes it? Clin. Perinatology 1988; 15: 917–928.
2. Dale L., Phelps M. D.: Retinopatia noworodków (tłum. Kassur-Siemieńska B.). Górnos Śląski Biuletyn Neonatologiczny 1994; 7: 14–22.
3. Darlow B. A. i wsp.: Retinopathy of prematurity: risk factors in a prospective population-based study. Pediatric Perinat. Epidemiology 1992; 6: 62–80.
4. Gadzinowski J., Bręborowicz G. H. (red.): Program poprawy opieki perinatalnej w Polsce. Ośr. Wyd. Nauk. PAN; Poznań 1997.
5. Gadzinowski J., Bręborowicz G. H. (red.): Rekomendacje postępowań w medycynie perinatalnej. Ośr. Wyd. Nauk. PAN; Poznań 1999: 53–56.
6. Galczak W.: Nowe perspektywiczne kierunki w opiece nad noworodkiem. Nowa Medycyna 1995; 12: 8–12.
7. Gralek M.: Retinopatia wcześniaków. Kwartalnik Medyczny Okulistyka 2003; 1.
8. Kobylarz J. i wsp.: Wyniki rocznej obserwacji narządu wzroku dzieci przedwczesnie urodzonych. Klinika Oczna 1994; 9: 225–228.
9. Koraszewska-Matuszewska B. i wsp.: Obrazowanie ultrasonograficzne odwarstwień siatkówki w retinopatii wcześniaków. Klinika Oczna 1993; 95: 343–345.
10. Korones S. B., Bada-Ellzey H. S.: Podejmowanie decyzji w neonatologii. D. W. Publishing Co.; Szczecin 1995.
11. Kowalewska-Kantecka B.: Dziecko z masą urodzeniową < 1000 g problemem XXI wieku. Nowa Medycyna 1995; 12: 10–11.
12. Meier-Gibbons F. i wsp.: Aussagekraft des RPM Sicherheitsindex bei Retinopathia praematuronem. Klin. Mbl. Augenheilkd 1991; 198: 487–488.
13. Prost M.: Krioterapia w leczeniu retinopatii wcześniaków. [W:] Retinopatia wcześniaków. Patogeneza. Klinika. Leczenie. (Rozprawa habilitacyjna) AM Lublin 1992.
14. Prost M.: Problemy okulistyki dziecięcej. Biblioteka Pediatri 31. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 1998: 184–193.
15. Prost M.: Retinopatia wcześniaków. Klinika Pediatryczna 1995; 2: 43–46.
16. Schaffer D. B. i wsp.: The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group: Prognostic factors in the natural course of prematurity. Ophthalmology 1993; 100: 230–237.
17. Stefańczyk L. i wsp.: Przydatność kolorowej ultrasonografii dopplerowskiej w obrazowaniu guzów nowotworowych u dzieci. Ultrasonografia Polska 1996; 5: 287–290.
18. Stoińska B.: Problemy kliniczne noworodków z małą urodzeniową masą ciała. Klinika Pediatryczna 1998; 6: 89–91.
19. Wytyczne Krajowego Zespołu Specjalistycznego w dziedzinie Pediatrii i Medycyny Szkolnej z dn. 15.12.1992 w sprawie powszechnych profilaktycznych badań medycznych noworodków, niemowląt i dzieci do lat 2 (praca zbiorowa). Pediatria Polska 1993; 68: 48–50.
20. American Academy of Pediatrics, American Academy of Ophthalmology, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus: Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. Pediatrics 2006; 117: 572–576.
21. Msall M. E. i wsp.: Severity of neonatal retinopathy of prematurity is predictive of neurodevelopmental functional outcome at age 5,5 years. Pediatrics 2000; 106: 998–1005.
22. Carlo W. A., Finer N. N., Walsh M. C. i wsp.: Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. The New England Journal of Medicine 2010; 362: 1959–1969.
23. Szczapa J.: Podstawy neonatologii. Wydawnictwo Lekarskie PZWL 2008; 277–278.
24. Piłat K., Hautz W., Dobrzańska A.: Zastosowanie ranimizumabu w leczeniu retinopatii wcześniaczej – doniesienie wstępne. Postępy Neonatologii 2012; 1: 20–22.

data przyjęcia pracy – 16.10.2013

data akceptacji – 12.11.2013