

Barbara Rybus-Kalinowska^{1,2}, Sławomir Kwiatkowski¹,
Katarzyna Chojnacka¹, Jerzy Jochem¹

Received: 25.07.2016

Accepted: 22.09.2016

Published: 31.03.2017

Retinopatia wcześniaków – etiopatogeneza i leczenie

Retinopathy of prematurity – etiopathogenesis and treatment

¹ Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

² Chorzowskie Centrum Pediatrii i Onkologii, Chorzów, Polska

Adres do korespondencji: Barbara Rybus-Kalinowska, Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Zdrowia Publicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Piekarska 18, 41-902 Bytom, tel.: +48 32 397 65 45, faks: +48 32 397 65 37, e-mail: markal13@gmail.com

¹ Department of Basic Medical Sciences, School of Public Health in Bytom, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

² Chorzow Centre of Paediatrics and Oncology, Chorzów, Poland

Correspondence: Barbara Rybus-Kalinowska, Department of Basic Medical Sciences, School of Public Health in Bytom, Medical University of Silesia, Piekarska 18, 41-902 Bytom, Poland, tel.: +48 32 397 65 45, fax: +48 32 397 65 37, e-mail: markal13@gmail.com

Streszczenie

Retinopatia wcześniaków należy do grupy retinopatii proliferacyjnych. Występuje u wcześniaków z bardzo niską masą urodzeniową, leczonych tlenem o wysokim stężeniu. Szacuje się, że jest przyczyną upośledzenia widzenia u około 50 000 dzieci rocznie. Lata 50. i 70. ubiegłego wieku to okresy wystąpienia dwóch epidemii retinopatii wcześniaków. W ostatnich latach w krajach rozwijających się następuje kolejny wzrost zachorowań, który w literaturze określa się mianem trzeciej epidemii. Wysokie stężenie tlenu w uzupełniającej tlenoterapii uważano dotychczas za główny czynnik ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków. Istnieją jednak doniesienia o pojawieniu się tej choroby u pacjentów, u których nie zastosowano terapii tlenem. Niska masa urodzeniowa i wczesny wiek ciążowy są dobrze znanymi czynnikami ryzyka rozwoju retinopatii wcześniaków. Do innych ważnych czynników należą płęć, ciąża mnoga, krwawienie dokomorowe i transfuzje krwi. Wystąpieniu tej choroby można zapobiegać dzięki badaniom przesiewowym wykonywanym przez okulistę w okresie kilku tygodni po urodzeniu. Za standardowe leczenie retinopatii wcześniaków uznaje się laserową fotokoagulację siatkówki, której zasadniczym celem jest zahamowanie rozwoju proliferacji włóknisto-naczyniowych. W przypadku wystąpienia progresji choroby pomimo zastosowania fotokoagulacji laserowej konieczne jest leczenie operacyjne. Podejmowane są również próby zastosowania leków blokujących czynniki wzrostu nieprawidłowych naczyń. Celem pracy jest przedstawienie patomechanizmu i czynników odgrywających ważną rolę w rozwoju retinopatii wcześniaków oraz opis aktualnych metod leczenia tej choroby. Informacje te mają pomóc pediatrom i lekarzom rodzinnym zaktualizować wiedzę na temat retinopatii wcześniaków.

Słowa kluczowe: retinopatia wcześniaków, etiopatogeneza, leczenie

Abstract

Retinopathy of prematurity belongs to the group of proliferative retinopathies. It affects preterm infants with very low birth weight, treated with high concentrations of oxygen. It is estimated that retinopathy of prematurity leads to blindness in approximately 50,000 children per year worldwide. There were two epidemics of retinopathy of prematurity in the 50s and 70s of the last century. Another increase in the incidence, referred to as the third epidemic in the literature, has been observed in recent years in developing countries. So far, high oxygen concentrations used in adjuvant oxygen therapy have been considered to be the major risk factor for retinopathy of prematurity. There are, however, reports on the development of the disease in patients who received no oxygen therapy. Low birth weight and early gestational age are well-known risk factors for retinopathy of prematurity. Other important risk factors include sex, multiple pregnancy, intraventricular haemorrhage and blood transfusions. The disease can be prevented by screening performed by an ophthalmologist within a few weeks after birth. Laser retinal photocoagulation, which is primarily aimed to inhibit fibrovascular proliferation, is the standard therapy in infants with retinopathy of prematurity. Surgical treatment is necessary in the case of disease progression despite laser photocoagulation. Attempts are also made to use vascular endothelial growth factor blockers. The aim of the paper is to present the pathomechanism and the main factors involved in the development of retinopathy of prematurity as well as the current therapeutic approaches for this disease. This information is intended to help family doctors update their knowledge on retinopathy of prematurity.

Key words: retinopathy of prematurity, etiopathogenesis, treatment

WSTĘP

Retinopatia wcześniaków (*retinopathy of prematurity*, ROP) to naczyniopochodna choroba niedojrzałej siatkówki, zaliczana do grupy proliferacyjnych witreoretinopatii⁽¹⁾. Autorem pierwszych doniesień o retinopatii wcześniaków, pochodzących z lat 40. i 50. XX wieku, był okulista Theodore Terry z Bostonu. U części badanych wcześniaków stwierdził on występowanie nieprawidłowych zmian pozasoczkowych. Do 1984 roku ROP nazywana była „zwłóknieniem pozasoczkowym”. Schorzenie to występuje u dzieci przedwcześnie urodzonych lub/i w przypadkach wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu płodu^(2,3). Poród przedwczesny stanowi najczęstszą przyczynę śmierci noworodków, będąc przy tym drugą przyczyną zgonów dzieci do 5. roku życia⁽⁴⁾. Ocenę częstości występowania ROP utrudniają znaczące różnice w zakresie wieku ciążowego i przeżywalności niemowląt, jak również w sposobie leczenia choroby. Norweskie badanie niemowląt urodzonych poniżej 28. tygodnia ciąży wykazało obecność ROP u 33% dzieci, natomiast w prospektywnym badaniu szwedzkim chorobę tę stwierdzono u 73% niemowląt urodzonych poniżej 27. tygodnia ciąży^(5,6).

PATOGENEZA

ROP należy do retinopatii proliferacyjnych i cechuje się powstawaniem nieprawidłowych naczyń, czemu towarzyszy odkładanie tkanki włóknistej w siatkówce i ciele szklistym. Za przyczynę zaburzeń waskulogenezy w ROP uznaje się utratę równowagi między czynnikami pro- i antyangiogennymi. Prowadzi to do niedostatecznego unaczynienia siatkówki w przypadku porodu przedwczesnego. Sprzyja temu rozwój siatkówki, która jako jedyna tkanka nie jest unaczyniona aż do 4. miesiąca życia płodowego. Naczynia zaczynają wzrastać po tym okresie, od tarczy nerwu wzrokowego ku obwodowi siatkówki. Do obwodu nosowego siatkówki docierają po 8. miesiącu ciąży, a jeszcze później – miesiąc po urodzeniu – sięgają one jej obwodu skroniowego⁽⁷⁾. Zahamowanie wzrostu naczyń siatkówki, cechujące I fazę ROP, indukowane jest względną hiperoksją, pojawiającą się po przedwczesnym urodzeniu, kiedy prężność tlenu wynosi od 60 do 100 mm Hg, podczas gdy w okresie rozwoju wewnątrzmacicznego wynosi ona jedynie około 30 mm Hg. Wraz z dojrzewaniem dziecka zwiększa się aktywność metaboliczna, nasilająca niedotlenienie w obrębie nieunaczynionej siatkówki. Na skutek hipoksji dochodzi zazwyczaj do niekontrolowanego rozwoju naczyń, cechującego II fazę ROP. Największy wpływ w tej fazie wywiera czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), którego ekspresję nasila hipoksja siatkówki⁽⁸⁾.

CZYNNIKI RYZYKA RETINOPATII WCZEŚNIAKÓW

Stopień niedojrzałości dziecka to główny czynnik ryzyka powstawania ROP. Choroba ta występuje częściej w przypadku

INTRODUCTION

Retinopathy of prematurity (ROP) is a vascular disease of immature retina classified into the group of proliferative vitreoretinopathies⁽¹⁾. Theodore Terry, an ophthalmologist from Boston, was the first to report ROP in the 40s and 50s of the 20th century. He found extralenticular abnormalities in some of the examined preterm subjects. By 1984, ROP was referred to as “extralenticular fibrosis.” The disease affects premature children and/or children with intrauterine growth retardation^(2,3). Premature birth is the leading cause of death among infants and the second leading cause of death among children aged up to 5 years⁽⁴⁾. The estimation of the incidence of ROP is difficult due to significant differences in infant gestational age and survival as well as different treatment approaches. A Norwegian study in infants born before 28 weeks’ gestation showed ROP in 33% of patients, whereas a Swedish prospective study showed that 73% of infants born before 27 weeks’ gestation were affected by the disease^(5,6).

PATHOGENESIS

ROP is a proliferative retinopathy characterised by the growth of abnormal vessels accompanied by a deposition of fibrous tissue in the retina and the vitreous body. It is believed that the impaired vasculogenesis in ROP is due to an imbalance between pro- and antiangiogenic factors, leading to insufficient retinal vascularization in the case of a preterm birth. This process is associated with the development of retina, which is the only tissue whose vascularisation begins at about the 4th month of gestation. In this period, the vessels begin to extend from the optic disc to the periphery of the retina. They reach the nasal periphery of the retina at 8 months gestation, but do not reach the temporal periphery until 1 month after birth⁽⁷⁾. The inhibited growth of the retinal vessels, which is typical of ROP phase 1, is induced by relative hyperoxia occurring after a premature birth, when the pressure of oxygen is between 60 and 100 mm Hg compared to about 30 mm Hg during the intrauterine growth. The metabolic activity increases in a growing child, thus increasing hypoxia in the avascular retina. Hypoxia usually induces uncontrolled retinal angiogenesis, which is characteristic for ROP phase 2. Vascular endothelial growth factor (VEGF), whose expression is enhanced by retinal hypoxia, plays the key role in this phase of disease⁽⁸⁾.

RISK FACTORS FOR RETINOPATHY OF PREMATUREITY

The degree of immaturity is the main risk factor for ROP. The disease is more common in infants born before 33 weeks’ gestation and with birth weight of less than 1800 g. A birth weight of less than 750 g and a gestational age below 26 weeks is an important criterion for the risk

urodzenia do 33. tygodnia ciąży oraz masy urodzeniowej poniżej 1800 g, natomiast ważnym kryterium ryzyka wystąpienia zaawansowanej retinopatii jest masa urodzeniowa poniżej 750 g i wiek poniżej 26. tygodnia ciąży. Ciężka retinopatia występuje wówczas 20 razy częściej niż w grupie dzieci urodzonych między 26. a 29. tygodniem ciąży. ROP może rozwijać się także u dzieci z masą urodzeniową powyżej 1800 g, urodzonych po 33. tygodniu ciąży, zwłaszcza obciążonych innymi czynnikami ryzyka. W tych przypadkach retinopatia ma charakter łagodny i ustępuje przeważnie samoistnie^(9,10). Największe zagrożenie występuje u wcześniaków w pierwszych tygodniach życia, szczególnie przy znacznej zmienności wysycenia krwi tlenem. W profilaktyce powstawania ROP istotne jest zatem uważne monitorowanie tlenoterapii. Istniejące w organizmie enzymatyczne i nieenzymatyczne mechanizmy obrony przed szkodliwym wpływem nadmiaru wolnych rodników tlenowych nie są jeszcze w pełni wydolne u dzieci urodzonych przedwcześnie. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że przewlekłe, ponad 30-dniowe leczenie tlenem w podwyższonych stężeniach w opisanych warunkach niedoboru czynników antyoksydacyjnych znacząco zwiększa ryzyko rozwoju zaawansowanej retinopatii⁽¹¹⁾. Zagrożenie to wzrasta jeszcze bardziej u dzieci z towarzyszącymi zaburzeniami wielonarządowymi okresu wcześniactwa, takimi jak krwawienia do komór mózgu, martwicze zapalenie jelit, dysplazja oskrzelowo-płucna, obecność przetrwałego przewodu tętniczego⁽¹²⁾. Wśród czynników ryzyka rozwoju ROP wymienia się stosowanie u wcześniaków niektórych leków, np. steroidów, amin katecholowych, antybiotyków czy erytropoetyny. Częstość występowania ROP zwiększa się również w przypadku chorób infekcyjnych w pierwszych tygodniach życia, zwłaszcza posocznicy. Szczególnie groźna jest posocznica wywołana przez *Candida albicans*, o cięższym przebiegu i obciążona poważniejszymi powikłaniami, a także trudniej poddająca się leczeniu w porównaniu z posocznica bakteryjną⁽¹³⁾.

Ryzyko wystąpienia ROP jest takie samo u rasy białej i czarnej, jednak progresję do ciężkiej postaci opisywano częściej u rasy białej oraz u płci męskiej. Choć nie znaleziono dotąd żadnych związanych z tą chorobą genów, to dalsze badania mogą przynieść postęp w tym zakresie⁽¹⁴⁾. Do głównych czynników sprzyjających rozwojowi ROP należy hiperglikemia, której rola wydaje się analogiczna jak w przypadku rozwoju retinopatii cukrzycowej⁽¹⁵⁾. Hiperglikemia prowadzi do zwiększenia sekrecji insuliny oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1*, IGF-1). Te stymulatory angiogenezy sprzyjają pojawieniu się nowych naczyń siatkówki. IGF-1 odgrywa ważną rolę w rozwoju płodu w czasie ciąży. Wykazano, że stężenie tego białka w osoczu znacznie wzrasta w 3. trymestrze ciąży, jednak po wcześniejszym porodzie szybko się obniża, co sprzyja zwolnionemu przyrostowi masy ciała i rozwojowi ROP. Do obniżenia stężenia IGF-1 przyczyniają się także zakażenia oraz niedobór pożywienia. Pérez-Muñuzuri i wsp. stwierdzili, że stężenie tego czynnika w osoczu krwi w 3. tygodniu po urodzeniu jest ważnym

of advanced retinopathy. Severe retinopathy is 20 times more common in this group compared to children born between 26 and 29 weeks' gestation. ROP can also develop in children with a birth weight above 1800 g, born after 33 weeks' gestation, particularly those with other risk factors. In these cases, the disease is mild and usually resolves spontaneously^(9,10).

Preterm infants in the first weeks of life are at highest risk, particularly if a significant variation of oxygen saturation occurs. Therefore, a close monitoring of oxygen therapy is crucial in the prevention of ROP. The enzymatic and non-enzymatic defence mechanisms against harmful effects of excess reactive oxygen species are not fully efficient in preterm infants. Previous observations indicate that chronic, over a 30-day treatment with high oxygen concentrations under the described conditions of deficiency in antioxidant factors significantly increases the risk of advanced retinopathy⁽¹¹⁾. This risk is further increased in children with a coexisting multiorgan dysfunction in the premature period, such as intraventricular haemorrhage, necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia and patent ductus arteriosus⁽¹²⁾. Risk factors for ROP further include the use of certain medications, such as steroids, catecholamines, antibiotics or erythropoietin. Infectious diseases in the first months of life, sepsis in particular, also increase the risk of ROP. Sepsis caused by *Candida albicans*, which is more severe, associated with serious complications as well as more difficult to treat compared to bacterial sepsis, is particularly dangerous⁽¹³⁾.

Although the risk of ROP is the same across races, progression to severe form was more frequently reported for Caucasians and males. So far, no genes associated with the disease have been identified, but perhaps further research will provide new answers⁽¹⁴⁾. The main factors contributing to the development of ROP include hyperglycaemia, whose role seems to be similar to that in diabetic retinopathy⁽¹⁵⁾. Hyperglycaemia leads to increased insulin and insulin-like growth factor 1 (IGF-1) production. These angiogenesis stimulators promote the development of new retinal vessels. IGF-1 plays an important role in foetal development. It was shown that the plasma levels of this protein significantly rise in the third trimester of pregnancy, but they rapidly decrease after premature birth, and thus contribute to slower weight gain and the development of ROP. Infections and malnutrition also decrease IGF-1 levels. Pérez-Muñuzuri *et al.* found that the plasma levels of this factor in the third week after birth are an important prognostic factor in identifying infants at high risk of ROP⁽¹⁶⁾. The risk of ROP is also increased after intensive transfusions of blood products. Blood donors are adults, who have lower haemoglobin affinity to oxygen compared to a foetus. Therefore, blood transfusions enhance oxygen release to tissues, increasing the oxidative stress⁽¹⁷⁾. There are also maternal factors that promote the development of ROP in infants. These include premature placental abruption, vaginal bleeding during pregnancy, hypertension, hormonal therapy

czynnikiem prognostycznym w identyfikacji niemowląt obarczonych wysokim ryzykiem rozwoju ROP⁽¹⁶⁾. Ryzyko rozwoju ROP wzrasta również w następstwie intensywnego przetaczania preparatów krwiopochodnych. Dawcami krwi są dorośli, u których w porównaniu z warunkami życia płodowego występuje mniejsze powinowactwo hemoglobiny do tlenu. Transfuzje powodują zatem zwiększone uwalnianie tlenu do tkanek, co nasila stres oksydacyjny⁽¹⁷⁾. Ze strony matki także wyróżnia się obciążenia sprzyjające rozwojowi ROP u potomstwa. Należą do nich przedwczesne odklejanie się łożyska, krwawienie z dróg rodnych w czasie ciąży, nadciśnienie tętnicze, leczenie hormonalne oraz wiek matki. Zagrożenie wystąpieniem ROP zwiększa również zapłodnienie *in vitro*. Ma to związek z podwyższonym ryzykiem ciąży mnogiej, co sprzyja porodowi przedwczesnemu. Ponadto względnie wyższy wiek kobiet poddanych zapłodnieniu pozaustrojowemu powoduje częstsze występowanie porodów przedwczesnych, zwłaszcza przy spodziewanym częstszym występowaniu dodatkowych chorób, przemawiających za potrzebą skrócenia ciąży i jej zakończenia metodą cięcia cesarskiego⁽¹⁸⁾.

KLASYFIKACJA

Według międzynarodowej klasyfikacji wyróżnia się pięć stadiów zaawansowania ROP:

- stadium I (linia demarkacyjna) – płaskie, jasne odgraniczenie części unaczynionej od nieunaczynionej siatkówki;
- stadium II (wał) – przestrzenne przekształcenie linii demarkacyjnej, uniesienie ponad płaszczyznę siatkówki z pojawieniem się proliferacji naczyńwowych śródsiatkóvkowych w obrębie wału i przyległej siatkówki;
- stadium III – proliferację naczyńwowych-włókniste wychodzące z okolicy wału, rozrastające się do ciała szklatego;
- stadium IV – odwarstwienie siatkówki częściowe;
- stadium V – całkowite odwarstwienie siatkówki.

Objaw „plus”, wiążący się z gorszym rokowaniem, cechuje się występowaniem poszerzenia naczyń siatkówki z nadmierną ich krętością w obrębie tylnego bieguna oka. Może on wystąpić w każdej fazie ROP. Retinopatia wcześniaków ujawnia się klinicznie najczęściej do kilku tygodni, rzadziej w kilka dni po porodzie.

Wyróżnia się trzy koncentryczne strefy służące do opisu lokalizacji zmian w ROP:

- strefa I – jest ograniczona linią wokół tarczy nerwu wzrokowego o średnicy dwóch odległości tarczy nerwu wzrokowego od plamki;
- strefa II – rozciąga się koncentrycznie od brzegu strefy I i po stronie nosowej dochodzi do rąbka zębatego;
- strefa III – składa się z pozostałej skroniowej części siatkówki.

Wielkość obszaru zmienionej chorobowo siatkówki wyrażana jest za pomocą liczby godzin zegarowych (sektory po 30 stopni).

Mniej zaawansowane stadia I i II ROP najczęściej nie wymagają leczenia. Na tym etapie choroba ta ustępuje samistnie u 80% dzieci⁽⁷⁾.

and maternal age. The risk of ROP is also increased by *in vitro* fertilization. This is associated with a higher probability of multiple pregnancy, which increases the risk of premature birth. Furthermore, the relatively higher age of women undergoing *in vitro* fertilization results in an increased risk of premature birth, especially due to the expected higher incidence of comorbidities, which often require earlier pregnancy termination by caesarean section⁽¹⁸⁾.

CLASSIFICATION

The International Classification of Retinopathy of Prematurity distinguishes five stages of ROP:

- stage 1 (demarcation line) – a definite, flat structure that separates the avascular retina from the vascularised retina;
- stage 2 (ridge) – spatial transformation of the demarcation line, which extends above the plane of the retina; with intraretinal vascular proliferation within the ridge and the adjacent retina;
- stage 3 – fibrovascular proliferation extending from the ridge into the vitreous;
- stage 4 – partial retinal detachment;
- stage 5 – total retinal detachment.

The “plus disease,” which is associated with worse prognosis, is characterised by increased venous dilatation and arteriolar tortuosity of the posterior retinal vessels. It can occur at any stage of ROP. Clinical manifestations of ROP usually occur several weeks, rarely a few days, after birth.

For the purpose of defining the location of ROP lesions, three concentric zones were defined:

- zone I – is a circle, the radius of which extends from the center of the optic disc to twice the distance from the centre of the optic disc to macula;
- zone II – extends centrifugally from the edge of zone I to the nasal ora serrata;
- zone III – is the residual temporal part of retina.

The extent of disease (the affected retina) is expressed as hours of the clock (or as 30° sectors).

Less advanced ROP stages (1 and 2) usually do not require treatment. At this stage, the disease resolves spontaneously in 80% of children⁽⁷⁾.

DIAGNOSIS

The 2015 Guidelines of the Polish Ophthalmological Society point to the need for an ophthalmological examination in infants up to 33 weeks' gestation with a body weight not exceeding 1800 g as well as children above this threshold, but in poor overall condition predisposing to ROP.

Examination technique

The examination involves two steps, i.e. mydriasis and ophthalmoscopy using Fison indirect speculum and 28D lenses. It is recommended to apply 2 to 3 doses of mydriatic

DIAGNOSTYKA

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Okulistycznego z 2015 roku wskazują na potrzebę przeprowadzania badania okulistycznego u dzieci urodzonych do 33. tygodnia ciąży, o masie urodzeniowej do 1800 g, a także u dzieci powyżej tego progu, jednak w gorszym stanie ogólnym, co daje zwiększone ryzyko rozwoju ROP.

Technika badania

Technika badania obejmuje dwa etapy, czyli rozszerzenie źrenicy oraz oftalmoskopię przy użyciu wziernika pośredniego Fisona i soczewki 28D. Zaleca się, aby 45 minut przed badaniem, 2–3-krotnie w odstępach 10–15 minut, podać do oka krople rozszerzające źrenicę – mieszaninę ciklopentolatu (0,5%) i fenylefryny (2,5%). Alternatywnie zamiast ciklopentolatu można stosować tropikamid (0,5%). Należy unikać używania atropiny⁽¹⁹⁾.

LECZENIE

Leczenie ROP w bardziej zaawansowanym stadium należy rozpocząć niezwłocznie po rozpoznaniu. Przemawia za tym dynamiczny przebieg choroby z częstą progresją zmian. Za leczenie standardowe ROP uznaje się laserową fotokoagulację siatkówki, której zasadniczym celem jest zahamowanie rozwoju proliferacji włóknisto-naczyniowych, w wyniku czego następuje ich zanik. Koagulacja nieunaczynionej siatkówki prowadzi do zmniejszenia wytwarzania VEGF i innych czynników wzrostu. Laseroterapia wyparła krioterapię, ponieważ zapewnia lepszą ostrość wzroku i stan anatomiczny oka, rzadziej też powoduje rozwój krótkowzroczności⁽²⁰⁾. W przypadku wystąpienia progresji choroby pomimo zastosowania fotokoagulacji laserowej konieczne jest leczenie operacyjne. Metodę z wyboru stanowi witrektomia. Inne zabiegi operacyjne stosowane w zaawansowanych stadiach to opasanie gałki ocznej i wgłobienie twardówki⁽²¹⁾. W ostatnich latach poza leczeniem ablacyjnym (laseroterapia i krioterapia) w leczeniu ROP podejmowane są próby zastosowania doszkliskowo antagonistów VEGF; pierwsze doniesienia o takim leczeniu pojawiły się w 2007 roku. Preparaty te pobudzają naturalne inhibitory VEGF, blokując rozwój angiogenezy. Nie wywołują one tak znacznego, nieodwracalnego uszkodzenia siatkówki jak w przypadku zastosowania krio- i laseroterapii. Leczenie farmakologiczne może być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z laseroterapią oraz podczas przygotowania do operacji szkliskowo-siatkówkowych. W leczeniu ROP aktualnie zastosowanie znajdują bewacizumab (Avastin) i ranibizumab (Lucentis)^(22,23). Nie ma obecnie odległych obserwacji wcześniaków leczonych doszkliskowo iniekcjami preparatów anti-VEGF. Pojawienie się takich danych pozwoli na obiektywną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania inhibitorów czynnika VEGF w leczeniu ROP. Leki te wykorzystuje się natomiast powszechnie w naczyniopochodnych schorzeniach oczu, takich jak

cyclopentolate 0.5% and phenylephrine 2.5% eye drops at 10–15 minute intervals 45 minutes prior to examination. Tropicamide (0.5%) can be used instead of cyclopentolate. Atropine should be avoided⁽¹⁹⁾.

TREATMENT

Treatment of more advanced ROP should be initiated immediately after diagnosis due to the dynamics of the disease and a rapid progression of lesions. Laser retinal photocoagulation, which is primarily aimed to inhibit and eliminate fibrovascular proliferation, is the standard therapy in ROP. Coagulation of avascular retina reduces the production of VEGF and other growth factors. Laser therapy has replaced cryotherapy as it produces better anatomical and visual outcomes and involves a lower risk of myopia⁽²⁰⁾. Surgical treatment is necessary in the case of disease progression despite laser photocoagulation. Vitrectomy is a method of choice. Other surgical methods used in advanced ROP include encircling scleral buckling and scleral intussusception⁽²¹⁾. In recent years, apart from ablation therapy (laser therapy and cryotherapy), attempts have been made to use intravitreal VEGF antagonists; first reports on this treatment approach appeared in 2007. These preparations stimulate natural VEGF inhibitors and block angiogenesis. They do not cause such significant, irreversible retinal damage as cryo- or laser therapy. Pharmacotherapy can be used as monotherapy or combined with laser therapy or used during the preparatory stage prior to vitreoretinal surgery. Bevacizumab (Avastin) and ranibizumab (Lucentis) are currently used in the treatment of ROP^(22,23). At present there are no long-term follow-up studies in preterm children receiving intravitreal injections of VEGF antagonists. Such data would allow for an objective assessment of the efficacy and safety of VEGF inhibitors in the treatment of ROP. These agents are widely used in eye diseases of vascular aetiology, such as diabetes and age-related degenerative maculae. It is likely that the use of anti-VEGF preparations will contribute to a breakthrough in ROP therapy. Nevertheless, laser photocoagulation performed at an early stage of ROP is still a method of choice.

Studies using propranolol administered in children for the treatment of cutaneous haemangiomas encouraged researchers to assess its use in the treatment of ROP. It is expected that the agent will contribute to the inhibition of retinal neovascularisation. Propranolol reduces VEGF overproduction in hypoxic retinas. Studies based on a murine ROP model are ambiguous, therefore further analysis is needed⁽²⁴⁾. Experimental research on a murine ROP model, which demonstrated an effective inhibition of pathological neovascularisation by omega-3 supplementation, are optimistic. However, more accurate studies are needed to establish the guidelines for a safe supplementation of omega-3 fatty acids and to assess their efficacy in preterm infants⁽²⁵⁾.

cukrzyca oraz zwyrodnienie siatkówki związane z wiekiem. Zastosowanie preparatów anty-VEGF ma szansę przyczynić się do przełomu w terapii ROP. Nadal jednak leczeniem z wyboru pozostaje fotokoagulacja laserowa przeprowadzona na odpowiednio wczesnym etapie rozwoju ROP.

Badania z wykorzystaniem propranololu podawanego ogólnie u dzieci w leczeniu naczynek skóry skłoniły naukowców do prób jego zastosowania w leczeniu ROP. Lek miałby przyczyniać się do hamowania neowaskularyzacji siatkówki. Propranolol zmniejsza nadprodukcję VEGF w niedotlenionej siatkówce. Wyniki badań opartych na mysim modelu ROP nie są jednoznaczne i temat ten wymaga dalszej analizy⁽²⁴⁾. Nadziej napawają badania doświadczalne przeprowadzone na modelu zwierzęcym ROP, w których wykazano skuteczne hamowanie patologicznej neowaskularyzacji poprzez suplementację kwasami omega-3. W celu ustalenia zasad bezpiecznego stosowania suplementacji kwasami omega-3 i oceny ich skuteczności u wcześniaków konieczne są dokładniejsze badania⁽²⁵⁾.

POWIKŁANIA RETINOPATII WCZEŚNIAKÓW

ROP niesie ze sobą ryzyko powikłań, które ujawnić się mogą u dzieci w każdym wieku. Pojawić się one mogą pomimo właściwie prowadzonego leczenia. Do zasadniczych powikłań zalicza się zaćmę, oczopląs, jaskrę, zez, małą rogówkę, małowocze, zmiany zwyrodnieniowe w przednim odcinku oka oraz znacznie częstsze występowanie wad refrakcji, zwłaszcza krótkowzroczności. Z tego względu konieczne jest szczególnie uważne śledzenie stanu refrakcji u dzieci przedwcześnie urodzonych, w okresie od urodzenia do 6. roku życia. Wczesne wykrycie zaburzeń refrakcji i właściwa ich korekcja umożliwia uzyskanie poprawy ostrości wzroku⁽⁷⁾.

PODSUMOWANIE

Retinopatia wcześniaków stanowi nadal duże wyzwanie w neonatologii. Potrzebne są międzynarodowe standardy do optymalnej opieki poporodowej, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia ROP. Niezwykle istotna jest kontrola czynników ryzyka, które zakłócają normalne unaczynienie siatkówki. Najważniejsze z nich to kontrola nasycenia tlenem, normalizacja stężenia IGF-1, zapewnienie odpowiedniego żywienia, minimalizacja hiperglikemii i stosowania insuliny, normalizacja stężenia wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz ograniczenie negatywnych skutków zakażenia i stanu zapalnego, co może przyczynić się do poprawy rozwoju unaczynienia siatkówki. Nadchodząca dekada być może pozwoli na rozwój nowych metod leczenia, aby zapobiec chorobie i zmniejszyć powikłania porodu przedwczesnego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych osobistych ani finansowych powiązań z innymi osobami i organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

RETINOPATHY COMPLICATIONS IN PRETERM INFANTS

ROP involves the risk of complications that can occur in children at any age. They can occur despite appropriate treatment. Major complications include cataract, nystagmus, glaucoma, strabismus, microcornea, microphthalmia, degenerative changes of the anterior segment of the eye as well as significantly more common refractive errors, myopia in particular. Therefore, it is necessary to pay particular attention to refraction in preterm children aged 0 to 6 years. Early detection of refractive disorders and their proper correction allows for visual acuity improvement⁽⁷⁾.

SUMMARY

Retinopathy of prematurity is still a major challenge in neonatology. International standards for optimal postnatal care are needed to reduce the risk of ROP. It is of key importance to control the risk factors that interfere with normal retinal vascularisation. These measures primarily focus on controlled oxygen saturation, IGF-1 level normalisation, appropriate nutrition, normalisation of hyperglycaemia and insulin use, normalisation of polyunsaturated fatty acid levels as well as limiting the negative effects of infection and inflammation, all of which may contribute to improved retinal vascularisation. Perhaps the next decade will allow for the development of novel therapeutic approaches to prevent the disease and reduce preterm birth complications.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the content of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

- Hellström A, Smith LE, Dammann O: Retinopathy of prematurity. *Lancet* 2013; 382: 1445–1457.
- Silverman WA: Retrolental Fibroplasia: A Modern Parable. Grune & Stratton, New York 1980.
- Campbell K: Intensive oxygen therapy as a possible cause of retrolental fibroplasia; a clinical approach. *Med J Aust* 1951; 2: 48–50.
- Lawn JE, Gravett MG, Nunes TM *et al.*; GAPPS Review Group: Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10 Suppl 1: S1.
- Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A *et al.*; Norwegian Extreme Prematurity Study Group: Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics* 2005; 115: 1289–1298.
- Austeng D, Källen KB, Ewald UW *et al.*: Incidence of retinopathy of prematurity in infants born before 27 weeks' gestation in Sweden. *Arch Ophthalmol* 2009; 127: 1315–1319.
- Kański JJ, Bowling B: Okulistyka kliniczna. Edra Urban & Partner, Wrocław 2013.
- Pierce EA, Avery RL, Foley ED *et al.*: Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor expression in a mouse model of retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 905–909.
- Seiberth V, Linderkamp O: Risk factors in retinopathy of prematurity. A multivariate statistical analysis. *Ophthalmologica* 2000; 214: 131–135.
- Grałek M, Niwald A: Retinopatia wcześniaków. PZWL, Warszawa 2015.
- Li SY, Fu ZJ, Lo AC: Hypoxia-induced oxidative stress in ischemic retinopathy. *Oxid Med Cell Longev* 2012; 2012: 426769.
- Kim TI, Sohn J, Pi SY *et al.*: Postnatal risk factors of retinopathy of prematurity. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 130–134.
- Mittal M, Dhanireddy R, Higgins RD: *Candida* sepsis and association with retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 1998; 101: 654–657.
- Saunders RA, Donahue ML, Christmann LM *et al.*: Racial variation in retinopathy of prematurity. The Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 604–608.
- Kaempf JW, Kaempf AJ, Wu Y *et al.*: Hyperglycemia, insulin and slower growth velocity may increase the risk of retinopathy of prematurity. *J Perinatol* 2011; 31: 251–257.
- Pérez-Muñuzuri A, Fernández-Lorenzo JR, Couce-Pico ML *et al.*: Serum levels of IGF1 are a useful predictor of retinopathy of prematurity. *Acta Paediatr* 2010; 99: 519–525.
- Hirano K, Morinobu T, Kim H *et al.*: Blood transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001; 84: F188–F193.
- Chen J, Stahl A, Hellstrom A *et al.*: Current update on retinopathy of prematurity: screening and treatment. *Curr Opin Pediatr* 2011; 23: 173–178.
- Shah PK, Prabhu V, Karandikar SS *et al.*: Retinopathy of prematurity: past, present and future. *World J Clin Pediatr* 2016; 5: 35–46.
- Hautz W, Prost ME: [Treating retinopathy of prematurity with laser diode photocoagulation]. *Klin Oczna* 2000; 102: 355–359.
- Klufas MA, Patel SN, Chan RV: Surgical management of retinopathy of prematurity. *Dev Ophthalmol* 2014; 54: 223–233.
- Harder BC, von Baltz S, Jonas JB *et al.*: Intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011; 27: 623–627.
- Sankar MJ, Sankar J, Mehta M *et al.*: Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD009734.
- Casini G, Dal Monte M, Fornaciari I *et al.*: The β -adrenergic system as a possible new target for pharmacologic treatment of neovascular retinal diseases. *Prog Retin Eye Res* 2014; 42: 103–129.
- Stahl A, Sapieha P, Connor KM *et al.*: Short communication: PPARY mediates a direct anti-angiogenic effect of ω 3-PUFAs in proliferative retinopathy. *Circ Res* 2010; 107: 495–500.