Současný pohled na retinopatii předčasně narozených dětí

MUDr. Anna Zobanová
Soukromá oční ordinace, Praha

Retinopatie nedonošených dětí (ROP) je závažné vazoproliferativní onemocnění sítnice, které se v současné době omezuje už jen na kategorie dětí narozených před 32. gestačním týdnem nebo s porodní váhou nižší než 1 500 g. Za skutečně ohroženou skupinu považujeme děti s extrémně nízkou porodní váhou pod 1 000 g. ROP je celosvětově považována, hned vedle hypoplazie optických nervů, za jednu ze dvou hlavních příčin těžkého zrakového postižení u dětí. Při současných znalostech o etiologii a průběhu ROP není cílem léčby ROP pouhé zachování ležící sítnice, ale dosažení takového výsledku, kdy sítnice dovoluje normální či téměř normální zrakovou ostrost. To ale znamená bezpodmínečně dodržovat protokol správně prováděného screeningu ROP a včas indikovat a správně zvolit způsob operačního řešení. Zásadním rozhodnutím je zvolit takovou léčebnou metodu, aby se podařilo zachovat co nejlepší zrakovou funkci. Proto se opouští historicky starší kryokoagulační technika, více destruující sítnici, ve prospěch šetrnější a efektivnější transpupilární laserové fotokoagulace. Nejnověji zkoušená intravitreální aplikace protilátek proti vaskulárnímu endoteliálnímu růstovému faktoru (VEGF) se ukazuje jako velmi účinná léčebná metoda, téměř eliminující finální jizevnatá stadia ROP. Důležitou součástí komplexní péče o velmi a extrémně nedonošené děti s ROP je následná dlouhodobá péče a sledování, příslušnými specialisty, vč. kontrol erudovaným dětským oftalmologem.

Klíčová slova: etiologie, klasifikace, screening, léčba, dlouhodobé sledování předčasně narozených dětí s ROP, retinopatie nedonošených.

Current perspective on retinopathy of prematurity

Retinopathy of prematurity (ROP) is a serious vasoproliferative disorder of the retina that is currently restricted to categories of children born before 32 weeks of gestation or those with a birth weight of less than 1,500 g. Particularly at risk are children with extremely low birth weight under 1,000 g. Along with optic nerve hypoplasia, ROP is considered to be one of the two major causes of severe eye injury in children worldwide. With current knowledge on the aetiology and course of ROP, the goal of ROP treatment is not only preservation of undetached retina, but achievement of such a result when the retina allows normal or nearly normal visual acuity. However, it is required to strictly follow the protocol of correct ROP screening and to timely indicate and correctly choose the type of surgical management. Of essential importance is the decision to choose such a method of treatment that will enable to preserve the best possible visual function. As a result, the historically older cryocoagulation technique, more destructive to the retina, is being abandoned in favour of a more sparing and effective transpupillary laser photocoagulation. The latest method tested, intravitreal injection of antivascular endothelial growth factor (VEGF) agents, appears to be a very effective therapeutic method, nearly eliminating the final scarring stages of ROP. An important part of the comprehensive care of very and severely premature children with ROP is long-term follow-up care by appropriate specialists, including follow-up checks by an experienced paediatric ophthalmologist.

Key words: aetiology, classification, screening, treatment, long-term follow-up of prematurely born children with ROP, retinopathy of prematurity.

Úvod

Retinopatie nedonošených dětí (Retinopathy of Prematurity – ROP) je vazoproliferativní onemocnění, postihující vývoj vaskularizace sítnice nedonošených dětí. Její výskyt úzce koreluje s nízkým gestačním věkem a porodní váhou (1). Přes veškerý pokrok v diagnostice a léčbě, zůstává ROP jednou z hlavních příčin slepoty u dětí (2).

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
MUDr. Anna Zobanová, zobanova.anna@volny.cz
Soukromá oční ordinace, Krškova 807, 152 00 Praha 5-Barrandov

Cit. zkr: Pediatr. praxi. 2016; 17(5): 279–284
Článek přijat redakcí: 16. 5. 2016
Článek přijat k publikaci: 25. 7. 2016

Tab. 1. *Trend výskytu závažných postižení vývoje velmi a extrémně nedonošených dětí v ČR*

Morbidita	Kategorie < 1 000 g		Kategorie 1 000–1 499 g	
	2000–2002	2009–2011	2000–2002	2009–2011
Specifická NÚ (v %)	26,4	17,0	5,4	3,3
Neonatální komorbidita †	1,8	1,1	1,4	1,0
Vývojově poškozené děti (v %)‡	31	22	13	8
Výskyt ROP ≥ +3 st. (v %)Δ	14,0	5,0 **	3,0	0,3 *
Poškození zraku pro ROP (v %)•	12,4	1,7 **	1,8	0,6 *

*† – počet onemocnění/1 dítě (CNS, infekce, respirační morbidita, ROP); ‡ – děti s poškozením vývoje ve 2 letech korigovaného věku (tj. s DMO, mentálním, senzorickým či kombinovaným poškozením), v % ze všech propuštěných dětí; Δ – výskyt závažné ROP (stadium +3 a vyšší); • poškození zraku ve 2 letech korigovaného věku pro ROP, v % ze všech propuštěných dětí; * p < 0,05; ** – p < 0,01 (3)*

V zemích s vysokým standardem perinatální a neonatologické péče, mezi něž ČR patří, se onemocnění ROP vyskytuje téměř výhradně u kategorií velmi nedonošených (porod mezi 28.–32. týdnem těhotenství, nejčastěji s porodní váhou 1 000–1 500 g) a extrémně nedonošených novorozenců (porod před 28. týdnem gravidity, většinou s porodní váhou pod 1 000 g). Za poslední dvě desetiletí se kvalita péče o těhotnou, plod a novorozence v ČR významně zvýšila. Následkem toho signifikantně klesla celková i specifická novorozenecká úmrtnost, změnilo se spektrum a letalita neonatální morbidity, zvýšila se kvalita života zachráněných nedonošených dětí. Některé příklady uvádí tabulka 1.

Vývoj vaskularizace sítnice

U plodu je do 4. měsíce nezralá sítnice bezcévná a je vyživovaná difuzí z choriokapilaris. Cévní systém sítnice se začíná vyvíjet až od 16. týdne těhotenství. Rostoucí cévy vycházejí z hyaloidní arterie v místech zrakového nervu a postupují centrifugálně směrem do periferie k ora serrata. V období porodu je za fyziologických podmínek vaskularizace sítnice ukončena. Na zdravém oku zůstává i u dospělých osob za ora serrata 1–3 mm široký bezcévný pás. Rostoucí céva je tvořena proliferujícími mezenchymálními vřetenovitými buňkami, tj. prekurzory endoteliálních buněk. Ty rostou po vnitřní vrstvě sítnice směrem do periferie a formují se do sloupců, které se luminizují a postupně se diferencují na zmíněné endoteliální buňky. Vzniká tak primární sítnicová kapilární síť. Zbylé mezenchymální buňky zanikají.

O patogenezi ROP

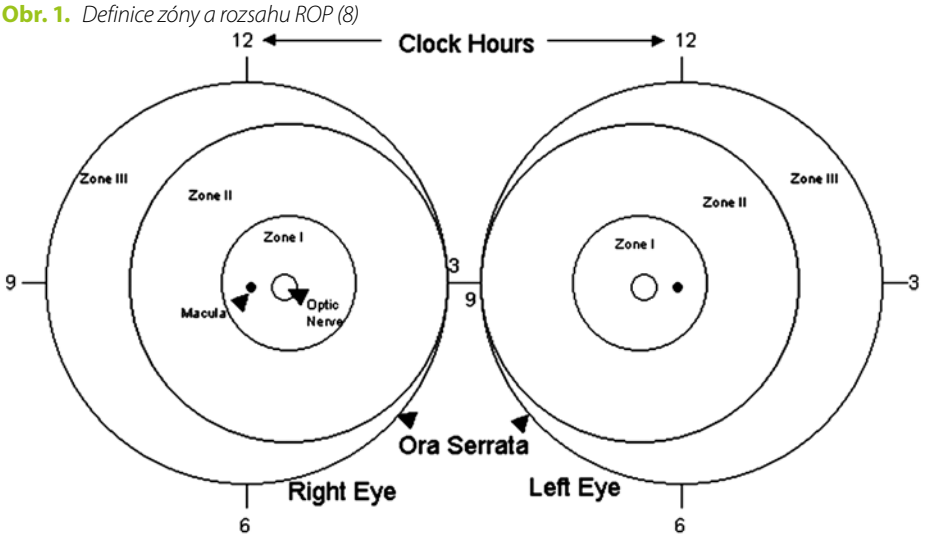
Základní poznatky o ROP a jejím vývoji pocházející z 50. let minulého století a vycházejí z histologických nálezů na vzorcích tkáně postižené sítnice. V rámci vývoje ROP byly popsány dvě na sebe navazující fáze. ***Klasická teorie*** (4, 5) zdůrazňuje iniciální arteriolární vazokonstrikci, přechodně reverzibilní, po níž následuje ireverzibilní vazoobliterace, kdy přežívají pouze hlavní cévní kmeny. Po narušení endotelu primitivních kapilár, přežívající zralé cévy a doprovodná mezenchymální tkáň vytvářejí patologické mezenchymální A–V zkraty a nahrazují tak destruovanou kapilární síť. Zkraty jsou lokalizovány na přechodu vaskulární a avaskulární části sítnice. Hyperoxie se vazokonstrikcí prodlužuje. Ve druhé fázi vzniká vazoproliferativní odpověď na retinální ischemii, vedoucí k neovaskularizaci. Druhá, tzv. „gap junctions" teorie akcentuje roli hyperoxie, resp. oxidačního stresu se vznikem abnormálních spojů, ***tzv. „gap junctions"*** (patologické spoje) mezi sousedícími vřetenovitými buňkami, které narušují normální buněčnou migraci a tvorbu cév (6).

Rozšiřující se poznatky o patogenezi ROP postupně odhalily další mechanizmy, související se vznikem a progresí změn, vedoucích po předčasném porodu k patologické vaskularizaci nezralé sítnice. Již dlouho je známo, že kyslík hraje v etiopatogenezi ROP klíčovou roli. Nízké nebo vysoké hladiny PaO_2 regulují normální nebo abnormální produkci hypoxií indukovatelného faktoru 1 (hypoxia-inducible factor 1-HIF-1) a vaskulárních endoteliálních růstových faktorů (Vascular Endothelial Growth Factors – VEGF), rozhodujících regulátorů angiogeneze sítnice (7, 8). Přestože se ukazuje, že pečlivě monitorovaná nízká saturace kyslíkem snižuje riziko vzniku závažné ROP, její optimální hladina zůstává nejistá. Vlastní vývoj onemocnění, jak bylo řečeno, probíhá ve dvou fázích – iniciální tzv. „avaskulární", vedoucí ke chronické hypoxii sítnice a sekundární – „proliferativní", navozující vazodilataci a angiogenezi. Hlavními modulátory progrese ROP během obou fází jsou „insulin-like growth factor 1" (IGF-1) a erytropoetin (EPO) (9, 10). Kromě toho se na etiopatogenezi ROP podílí celá kaskáda dalších faktorů jako oxid dusnatý, adenosin, noradrenalin, β-adrenergní receptory, genetické faktory a další (11). Všechny tyto faktory vesměs fungují jako mediátory progrese z avaskulární do proliferativní fáze a hlubší poznání jejich role při vzniku a vývoji ROP může pomoci ke zdokonalení její účinné a bezpečné léčby.

Popis klinického nálezu a klasifikace ROP

ROP byla poprvé popsána Terrym v roce 1942 jako retrolentární fibroplazie (RLF), která představuje až její nejtěžší 5. stadium (12, 13). V 50. letech minulého století vznikla dvoufázová klasifikace ROP, rozlišující fázi aktivní a cikatrikózní. U nás se problematice ROP celoživotně věnovala prof. Lomíčková (14, 15), jejíž publikace předběhly téměř o 30 let v současnosti používané mezinárodní definice zón a klasifikace ROP z roku 1984 (ICROP – International Classification of Retinopathy of Prematurity) (16). Klasifikace byla v roce 2005 revidována a doplněna upřesněním hodnocení vaskulárních změn (17). ICROP definuje ***stadia*** onemocnění, rozděluje

Obr. 1. *Definice zóny a rozsahu ROP (8)*



sítnici do ***3 cirkulárních zón*** se středem v n. opticus, popisuje rozsah onemocnění odpovídající 30stupňovým sektorům na hodinovém číselníku (obrázek 1). Důležité je i rozlišování tzv. ***„pre-plus"*** a ***„plus"*** známek, které charakterizují aktivitu a progresi onemocnění.

Zóny ROP (lokalizace), rozsah ROP (sektory sítnice dle hodinového číselníku)

- **Zóna I** – zahrnuje zadní pól s centrem v n. opticus, poloměr kružnice určující hranici zóny je dvojnásobek vzdálenosti mezi zrakovým nervem a makulou.
- **Zóna II** – cirkulární pás se středem v n. opticus. Navazuje na zónu I, zevní hranicí je nazální okraj ora serrata, temporálně odpovídá anatomicky přibližně ekvátoru oka.
- **Zóna III** – zbývající výseč navazující na zónu II. Je to nejvzdálenější část sítnice, zejména temporálně. Protože je zrakový nerv v oku posunut poněkud nazálně, cesta postupující vakularizace je temporálně delší a je ukončena později než nazální.

Stadium (stupeň) ROP

1. stadium – demarkace – stav kdy rostoucí cévy náhle končí v linii oddělující cévnatou a bezcévnou zónu. Je to poměrně pomíjivé stadium s možností progrese stejně jako regrese a normalizace dalšího vývoje během několika týdnů. Morfologicky se jedná o hyperplastickou mezenchymální tkáň vřetenovitých buněk, která se svým rozšiřováním a narůstáním tloušťky stává viditelnou. Při progresi do vyšších stadií vytváří tato tkáň širokou průsvitnou plochu před valem, ev. až k ora serrata.

2. stadium – intraretinální prstenec – val – hřeben – demarkační linie roste do šířky i tloušťky a jako hřeben pak prominuje nad úroveň sítnice. Může být barvy bílé nebo růžové. Morfologicky se jedná vedle hyperplazie mezenchymu o diferenciaci a organizaci endotelových buněk. Proto má val dvě jasné kontury s relativně hypocelulární zónou uprostřed.

3. stadium – extraretinální fibrovaskulární proliferace – v této fázi z přední i zadní kontury valu vychází extraretinální fibrovaskulární proliferace, šířící se z povrchu sítnice do sklivce tkáně (3a = do předního sklivce, 3b = do zadního sklivce, 3c = v okolí prstence). Později dochází k jizevnatým změnám doprovodných vazivových struktur, které se zkracují a tahem způsobují trakční odchlípení sítnice.

4. stadium – parciální amoce – jedná se o částečné odchlípení sítnice (4a – bez odchlípení makuly, 4b – včetně odchlípení makuly).

5. stadium – totální amoce – úplné odchlípení sítnice, dříve retrolentární fibrovaskulární membrána (RLF).

- ***„Plus" změny*** – jsou známky aktivity procesu ROP. Jedná se o dilataci a tortuositu cév zadního pólu, vasodilataci v duhovce, rigiditu zornice, opacity v periferním sklivci, sklivcové zamlžení neboli „vitreal haze", sítnicová krvácení.
- ***„Pre-plus" změny*** – jsou známky onemocnění definované jako cévní abnormality zadního pólu, které jsou nedostatečné pro diagnózu *„plus známek"* ROP, ale dokládají větší arteriální vinutost a venózní dilataci, než je obvyklé.

Agresivní posteriorní forma ROP (AP-ROP) – dříve označovaná jako tzv. „rush forma". Je považována za nejtěžší, rychle progredující formu ROP. Neprochází klasickými stadii, často ani není přítomná linie demarkace, pouze diskrétní snadno přehlédnutelné známky v oblasti přechodu vaskulární a avaskulární části sítnice. Dominují rychle se rozvíjející Plus známky ve všech čtyřech kvadrantech. AP-ROP může postupovat přímo ze stadia 1 do stadia 3, bez zjištění typického 2. stupně ROP během několika dnů. Zjištění rané fáze zadního stadia 3 ROP může být decentní. Nezkušený lékař se může nechat ukolébat tím, že neexistuje konvenční hřeben a extraretinální fibrovaskulární šíření. Neléčená vždy progreduje do ROP stadia 5. APROP může po laserovém ošetření ustoupit, nebo se může aktivovat. Avaskulární sítnice pod plochou rané fáze zadního stadia 3 ROP je obtížná k léčbě v počátečním laserovém ošetření. Ačkoliv stupeň 3 ROP jakoby vymizí, neošetřené části avaskulární sítnice zůstávají jako zdroj VEGF a mohou dál ovlivňovat proces ROP. Pokud k reaktivaci dojde, je návrat charakterizován navíc progresivní zadní hyaloidální kontrakcí a progresí do trakčního odchlípení zadní sítnice.

Screening ROP

Screening provádí zkušený oftalmolog s užitím nepřímé oftalmoskopie a/nebo širokoúhlé digitální speciálně adaptované fundus kamery RetCam (obrázek 5). Základním předpokladem ke screeningovému vyšetření je dokonalá mydriáza zornice. Mydriatické oční kapky jsou buď ***parasympatické blokátory (např. homatropin, tropicamid, cyklopentolát)***, které mají vliv na svaly pupilárního svěrače, nebo ***sympatické stimulanty, (např. phenylephrine)***, které ovlivňují svaly pupilárního dilatátoru. Proto pro kvalitní mydriázu používáme kombinaci obou typů mydriatik, u nás – phenylephrine 2,5% a homatropin 2,0%. Aplikujeme 1 kapku 2 až 3× po 5 minutách 1 hod. před vyšetřením. Nebyly hlášeny žádné nežádoucí systémové účinky. Lokální anestezie by měla být použita před použitím rozvěrače a fundus kamery.

Screening ROP se provádí u všech novorozenců narozených do 30. gestačního týdne včetně nebo s porodní váhou do 1 500 g včetně. Pro zařazení stačí aspoň jedno z uvedených kritérií. Do screeningu se dále zařazují novorozenci s porodní váhou 1 500–2 000 g nebo porození po 30. týdnu těhotenství, kteří pro poporodní instabilitu vyžadovali kardiorespirační podporu (18). Všechny děti narozené před 32. týdnem gestace nebo s porodní hmotností 1 500 g a nižší by měly mít před propuštěním alespoň jedno screeningové vyšetření pro ROP (13).

Nástup příznaků ROP koreluje lépe s postkoncepčním věkem (tj. gestační věk při porodu + chronologický věk). Proto by se mělo zahájení screeningu ROP řídit podle postkoncepčního věku (18). Načasování („timing") prvního screeningu ROP ukazuje tabulka 2.

Screeningové vyšetření provádíme za 1–2 týdny podle nálezu na sítnici a stáří dítěte. Je

Tab. 2. *Určení prvního screeningového vyšetření pro ROP*

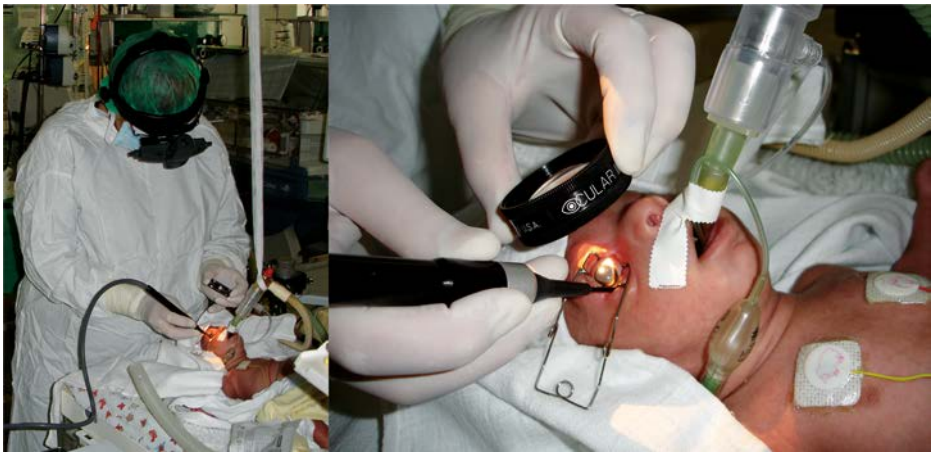
Gestační věk při porodu (týdny)	Věk při prvním vyšetření (v týdnech)	
	Věk po koncepci	Stáří po porodu
22 a	31	9
23 a	31	8
24	31	7
25	31	6
26	31	5
27	31	4
28	32	4
29	33	4
30	34	4
starší b		4

a – více orientační než důkazy podložené doporučení; b – zvážit načasování s ohledem na závažnost komorbidity

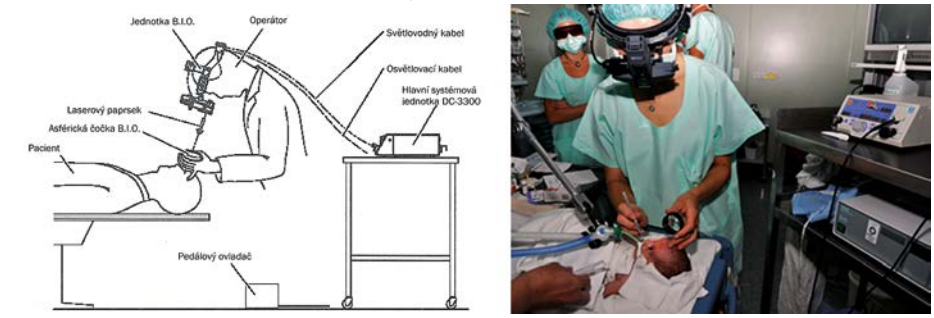
Tab. 3. *Indikační kritéria pro léčbu ROP*

Typ 1 ROP – s vysokým rizikem vývoje ROP – indikace k operaci		
Zóna I	ROP jakékoliv stadium	s plus známkami
	ROP 3 stadium	s nebo bez plus známek
Zóna II	ROP 2 nebo 3 stadium	s plus známkami
Typ 2 ROP – s nízkým rizikem vývoje ROP – zvýšeně sledovat „wait-and-watch"		
Zóna I	ROP 1 nebo 2	bez plus známek
Zóna II	ROP 2	bez plus známek

Obr. 2. *Kryoterapie sítnice (archiv autorky)*



Obr. 3. *Transpupilární operace sítnice diodovým laserem s nepřímou oftalmoskopií*



stanovena minimální frekvence screeningu 1× týdně v případě pokud cévy končí v zóně I nebo posteriorně v zóně II nebo jsou patrny jakékoliv známky plus či pre-plus onemocnění, nebo je přítomno jakékoliv stadium 3 ROP, a to v kterékoliv zóně. Od okamžiku vzniku známek ROP určuje frekvenci kontrol oftalmolog sám podle aktuálního nálezu. K ukončení screeningu ROP dochází u dětí bez ROP, když je minimální riziko vzniku zrak ohrožující ROP a dále pokud se cévní zásobení rozšířilo do zóny III na hranici viditelnosti (obvykle po 36 ukončených týdnech gestace). U dětí s ROP může být screening přerušen, pokud jsou vidět nejméně ve dvou po sobě následujících vyšetřeních známky regrese nálezu a dítě přechází do systému dlouhodobého sledování (19).

Indikace k léčbě ROP

Na základě multicentrické CRYO-ROP studie z r. 1988 (20) indikuje léčbu tzv. *„treshold" stadium*, tj. rozsah změn 3+ stadia ROP v pěti na sebe navazujících sektorech hodinového číselníku nebo v celkovém počtu osmi sektorů na hodinovém číselníku.

Za *„pretreshold" stadium* se považuje rozsah změn 3. stadia, které nedosahuje prahového stadia. Rozdělení pretreshold stadia ROP podle studie ETROP z roku 2003 (21) zvažuje, zda jde o typ 1 ROP s vysokým rizikem progrese ROP, který je okamžitou indikací k operaci nebo zda se jedná o typ 2 ROP, s nízkým rizikem progrese ROP, který je nutno pozorně sledovat (tabulka 3). V případě hraničního nálezu mezi oběma typy je indikace a rozhodnutí o způsobu léčby na oftalmologovi.

Léčba ROP

Princip, dosud jediné úspěšné léčby ROP, spočívá ve způsobech snížení hladiny VEGF v oku. VEGF je homodimerický glykoprotein patřící do skupiny růstových faktorů a vyskytuje se v několika izoformách, pro růst cév sítnice je důležitá izoforma VEGF-A 165. Poklesu VEGF dosáhneme buď redukcí plochy ischemické avaskulární sítnice, která VEGF produkuje (kryo/fotokoagulace) nebo vyvázáním již vytvořeného VEGF pomocí intravitreální terapie (IVT) aplikací jeho protilátek, tzv. „anti-VEGF".

Kryoterapie sítnice (obrázek 2) dosud patří ke standardní léčbě progredující ROP. Provádí se retinální sondou přes spojivku transsklerálně za oftalmoskopické kontroly, při lokální anestezii a analgosedaci. Je možné ji provést i při částečném zkalení optických médií, i při vyšších stupních ROP s větším edémem periferie sítnice. Aplikuje se 20–50 bodů na každém oku cirkulárně do avaskulární oblasti sítnice. Kryoterapie je metodou technicky jednodušší a rychlejší. Více však destruuje sítnici, a proto je dnes používaná ojediněle.

Transklerální laserová fotokoagulace je proti kryokoagulaci metodou jen o něco málo šetrnější a proto je také méně využívána.

Transpupilární laserová operace sítnice je považována za „zlatý standart" léčby. Provádí se diodovým laserem, umístěným na hlavě operatéra (obrázek 3), v celkové anestezii nebo analgosedaci při oftalmoskopické kontrole. Na každém oku se aplikuje přes rohovku skrz zornici do avaskulární oblasti sítnice 400–2 000 bodů. Operaci není možné účinně provést při rigidní zornici (pro naplnění cév pupilární membrány), při větším edému periferie nebo při větším zkalení optických médií. Proto s indikací metody nelze čekat tak dlouho, jako u kryoterapie.

Správně načasovaná a provedená kryo/fotokoagulace sítnice je pro zachování dosud nezměněné, ležící sítnice nezastupitelná. Další chirurgické intervence již jen reparují anatomicky i funkčně závažně postižené nitrooční struktury. Obě terapeutické metody mají své přednosti i nedostatky. Při léčbě prahového stadia ROP v zóně II-III jsou obě metody prakticky stejně účinné. Fotokoagulace je vždy indikovaná při ROP v zóně I a preferovaná při lokalizaci ROP na rozhraní zóny I–II a posteriorní části zóny II. Obě metody lze kombinovat k dosažení optimálního léčebného efektu při lokalizaci ROP na rozhraní zóny I–II, je-li zapotřebí zkrátit dobu výkonu v celkové anestezii.

Výjimku tvoří výše popsaná APROP (agresivní posteriorní forma ROP). Neléčená vždy

Obr. 4. *Fotodokumentace pomocí Retcam*

Tab. 4. *Dlouhodobé oftalmologické sledování rizikových dětí v ČR*

Novorozenec	základní oční vyš., tj. biomikroskopie předního segmentu včetně čočky, oční pozadí, event. nitrooční tlak (NOT)
3. měsíc (event. korig. věku)	základní oční vyš., přidat ***vyš. postavení a motility bulbů***, ev. zjištění nystagmu
6. měsíc (event. korig. věku)	základní oční vyš., podrobné vyš. postavení a motility bulbů, zjištění event. strabizmu, přidat ***vyš. zrakové ostrosti, akomodace (reakce zornic), refrakce, event. nasazení korekce***
12. měsíc (event. korig. věku)	základní oční vyš., podrobné vyš. postavení a motility bulbů, posouzení event. strabizmu, vyš. zrakové ostrosti, akomodace (reakce zornic), refrakce, event. nasazení korekce, přidat ***vyš. kontrastní citlivosti***
18. měsíc (event. korig. věku)	základní oční vyš., podrobné vyš. postavení a motility bulbů, posouzení event. strabizmu, vyš. zrakové ostrosti, akomodace (reakce zornic), refrakce, event. nasazení korekce, vyš. kontrastní citlivosti
36. měsíc (event. korig. věku)	přidat ***vyš. stereopse*** a kontrastní citlivosti
42. měsíc (event. korig. věku)	přidat ***vyš. barvocitu***
5.–7. rok	přidat ***vyš. zorného pole***

(jedná se o standardní rozsah oftalmologického vyšetření prováděného erudovaným dětským oftalmologem)

progreduje do finálního stadia ROP. APROP může po laserovém ošetření ustoupit nebo se aktivovat. Pokud k reaktivaci dojde, je její návrat charakteristický trakčním zadním odchlípením sítnice. Proto je nález APROP vždy indikován k intravitreální léčbě anti-VEGF.

Intravitreální aplikace (IVT) anti–VEGF je jednoznačně indikovaná při ROP v zóně I, dále u APROP a často je zvažována jako metoda první volby u agresivní formy ROP v posteriorní zóně II. Před IVT musí rodiče podepsat informovaný souhlas, neboť se t.č. jedná o výkon „off label". Před výkonem se pořizuje fotodokumentace nálezu na sítnici pomocí fundus kamery RetCam. Anti-VEGF se aplikuje intravitreálně za přísně sterilních podmínek, 2 až 2,5 mm od limbu, v celkové anestezii. Po aplikaci se zahajuje lokální ATB profylaxe po dobu 3–4 dnů. Výhody léčby spočívají v rychlé aplikaci a snížení zátěže dlouhé celkové anestezie. Zásadním přínosem je, že v zóně 1 nedojde ke strukturálním změnám makuly. Po aplikaci protilátky je patrný nejen ústup závažnosti ROP, ale často i obnovení přirozené vaskularizace až do periferie. Eventuální doplňující laserová terapie destruuje menší plochu periferní části sítnice (22, 23, 24, 25).

Fotodokumentace nálezů na očním pozadí novorozenců

Fotodokumentace abnormálních nálezů na nezralé sítnici by v současnosti měla být standardní zdravotnické dokumentace dítěte. Digitální fotodokumentace kamerou RetCam začíná být dostupná ve všech regionálních centrech perinatální a neonatální péče. Fotodokumentace umožňuje nejen archivaci nálezů, ale hlavně dává možnost posoudit větší úseky sítnice kontinuálně, přesně změřit a porovnat posun patologických změn do periferie. Navíc slouží jako doklad o správné indikaci léčby ROP.

Proč všechny velmi a extrémně nedonošené děti potřebují dlouhodobé sledování

Programy dlouhodobého sledování velmi a extrémně nedonošených dětí, nejen pro ROP, existují v ČR od roku 1997, tedy téměř 20 let. Mají jednotný odborný obsah, formu a pravidla. Jde o mezioborovou kvalitní spolupráci. Doby, kdy oční vyšetření dětí v preverbálním období nebo u slovně nekomunikujících pacientů s vícečetným postižením přineslo maximálně popis primárního postavení očí a zásadních poruch jejich pohyblivosti, zhodnotilo nález na předním segmentu oka a očním pozadí, případně konstatovalo hrubé poruchy vidění, považujeme z dnešního pohledu za nedostatečné. Daleko důležitější je stanovit včas *kvalitu zrakové ostrosti*, zjistit objektivně *velikost refrakce a posoudit schopnost a sílu akomodace*. Pokud je to možné, snažíme se zmapovat poruchy v zorném poli dítěte a zjistit kvalitu *kontrastní citlivosti* (tabulka 4) (13).

Na základě získaných údajů máme možnost navrhnout léčebný a zrakově rehabilitační plán pro rozvoj zrakových funkcí, někdy ještě dlouho před ukončením regrese ROP a definitivním stanovením stupně zrakového poškození. Včasné odeslání dítěte k očnímu vyšetření je podmínkou úspěšnosti možné léčby. Velmi a extrémně nedonošené děti mají i bez ROP vysoké riziko vzniku léčitelných refrakčních vad a šilhání. Nejčastější komplikace po mírných nebo středních formách ROP jsou refrakční vady (myopie, astigmatizmus, anisometropie) s výskytem 32–74 %, strabizmus s incidencí 30 % (esotropie 13–21 %), dále se jedná o pseudostrabizmus pro stažení až nařasení sítnice s posunem nebo bez posunu makuly (pseudoexotropie) a amblyopie vzniklá na základě včas nerozpoznané a neošetřené refrakční vady.

S ohledem na kritické periody vývoje zraku, trváme na precizním ošetření. To znamená adekvátní *korekce refrakční vady* a *vždy plná korekce astigmatizmu*, *adice* nebo *hyperkorekce* u postižení spojených s poruchou akomodace. Důležitá je i správná indikace a režim *okluzní terapie* v případě strabizmu, amblyopie či výrazné asymetrie zjištěné zrakové ostrosti. Celá léčba je vedena s ohledem na oftalmologický nález. Citlivě zvolené chirurgické řešení strabizmu má významný vliv na rozvoj motorických funkcí i u dětí s motorickým hendikepem. Jakékoliv těžké zrakové postižení (včetně ROP) vždy ovlivní rozvoj motorických, poznávacích i komunikačních schopností dítěte, zejména v předškolním věku. Některá perinatální poškození mozku mohou vést k tzv. CVI (Cerebral Visual Impairment). Ke kompletní dlouhodobé péči o tyto děti patří i trpělivá, pečlivá zraková stimulace a rehabilitace pod vedením zrakových terapeutů, případně podpora rozvoje binokulárního vidění pomocí ortoptického cvičení. Výsledky práce s postiženými dětmi můžeme posoudit až s časovým odstupem, často několikaletým. Jsou natolik povzbudivé, že se vyplatí takovým dětem věnovat maximální úsilí.

LITERATURA

1. Koo KY, Kim JE, Lee SM, et al. Effect of severe neonatal morbidities on long term outcome in extremely low birth-weight infants. Korean J Pediatr 2010; 53: 694-700.
2. Augestad LB, Klingenberg O, Fosse P. Braile use among Norwegian children from 1967 to 2007: trends in the uderlaying causes. Acta Ophthalmol., 2012; 90: 428–434.
3. Zoban P. Výskyt dlouhodobé morbidity u rizikových skupin dětské populace. Perinatální neuropsychická morbidita dítěte. Štembera Z, Dittrichová J, Sobotková D a kol. Nakladatelství Karolinum 2014: 518–529.
4. Ashton N, Ward B, Serpell G. Role of oxygen in the genesis of retrolental fibroplasia; a preliminary report. Br J Ophthalmol 1953; 37: 513–520.
5. Patz A, Hoeck LE, de LaCruz E. Studies on the effect of high oxygen administration in retrolental fibroplasia. I. Nursery observations. Am J Ophthalmol 1952; 35: 1248–1253.
6. Kretzer FL, Hittner HM. Human retinal development: relationship to the pathogenesis of retinopathy of prematurity. In: McPherson AR, Hittner HM, Kretzer FL, eds. Retinopathy of prematurity: current concepts and controversies. Toronto: Decker, 1986: 27–52.
7. Wood SM, Gleadle JM, Pugh CW, et al. The role of the aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator (ARNT) in hzpoxic induction of gene expression. Studies in ARNT-deficient cells. J Biol Chem 1996; 271: 15117–15123.
8. Olofsson B, Korpelainen E, Pepper MS, et al. Vascular endothelial growth factor B (VEGF-B) binds to VEGF receptor-1 and regulates plasminogen aktivátor activity in endothelial cells. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 11709–11714.
9. Langford K, Nicolaides K, Miell JP. Maternal and Fetal insulin-like growth factor and their binding proteins in the second and third trimesterts of human pregnancy. Hum Reprod. 1998; 13: 1389–1393.
10. Sautina L, Sautin Y, Beem E, et al. Induction of nitric oxide by erythropoietin is mediated by the {beta} common receptor and requires interaction with VEGF receptor 2. Blood 2010; 115: 896–905.
11. Carvallaro G, Filippi L, Bagnoli P, et al. The pathophysiology of retinopathy of prematurity: an update of previous and recent knowledge. Acta Ophthalmol. 2014; 92: 2–20.
12. Terry TL. Extreme prematurity and fibroplastic owergrowth of persistent vaskular sheat behind each crystalin lens. I. Prelaminary Report, Amer j Ophthalmol. 1942; 25: 203.
13. Zobanová A. Koordinace péče o poruchy vidění ve spolupráci dětský lékař a oftalmolog, Pediatrie pro praxi, 2004; 5(4): 236–237.
14. Lomíčková H. Léčení retrolentální fibroplasie kyslíkem. Čs Oftal. 1958; 14(2): 138–146.
15. Lomíčková H, Odehnal M, Zobanová A, Zoban P, Michková E. Kryokoagulace v léčbě retinopatie nedonošených. Čs Oftal, 1990; 46: 1–8.
16. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, An International Classification of Retinopathy of Prematurity. Arch Ophthalmol. 1984; 102: 1130–1134.
17. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revised. Arch Ophthalmol. 2005; 123(7): 991–999.
18. American Academy of Pediatrics. Section on Ophthalmology. Screening Examination of Premature Infants for Retinopathy of Prematurity. Pediatrics 2013; 131; 189; originally published online December 31, 2012; DOI: 10.1542/peds.2012–2996.
19. Guidelines for the Screening and Treatment of Retinopathy of Prematurity, UK Retinopathy of Prematurity Guideline, May 2008, Royal College of Paediatrics and Child Health, Royal College of Ophthalmologists British Association of Perinatal Medicine & BLISS.
20. Multicenter trial of cryotherapy for retinopathy of prematurity. Preliminary results. Cryotherapy for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group. Arch Ophthalmol. 1988; 106(4): 471–479.
21. Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative Group, Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. Arch Ophthalmol. 2003; 1211: 684–1694.
22. Autrata R, Šenková K, Holousová M, et al. Combined treatment with laser photocoagulation and cryotherapy for threshold retinopathy of prematurity. Eur J Ophthalmol 2008; 18(1): 112–117.
23. Autrata R, Šenková K, Holousová M, Krejčířová I, Doležel Z, Borek I. Effects of intravitreal pegaptanib or bevacizumab and laser in treatment of threshold retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II-four years results, Cesk Slov Oftalmol. 2012; 68 (1): 29–36.
24. Autrata R, Krejčířová I, Šenková K, Holousová M, Doležel Z, Borek I. Intravitreal pegaptanib combined with diode laser therapy for stage 3+ retinopathy of prematurity in zone I and posterior zone II. Eur J Ophthalmol. 2012; 22(5): 687–694.
25. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Cooperative Group.N Engl J Med. 2011; 364(7): 603–615.