

(8)

# Analiza przyczyn niepowodzeń leczenia fazy aktywnej retinopatii wcześniaków laserem diodowym

## *The analysis of failure diode laser treatment of active phase of retinopathy of prematurity*

Anna Gotz-Więckowska<sup>1</sup>, Małgorzata Rydlewska-Fojut<sup>1</sup>, Agnieszka Siennicka<sup>1</sup>, Ewa Burchardt-Kroll<sup>2</sup>, Janusz Gadzinowski<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Z Katedry i Kliniki Okulistyki Akademii Medycznej w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krystyna Pecold

<sup>2</sup> Z Katedry i Kliniki Neonatologii Akademii Medycznej w Poznaniu  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz Gadzinowski

### Summary:

**Purpose:** The aim of this study was to analyze risk factors influencing diode laser treatment of active phase of retinopathy of prematurity.

**Materials and methods:** 106 premature infants were treated with the use of diode laser at Department of Neonatology since 1.01.2003-30.11.2004. The mean gestational age was 27.3, mean birth weight 1022 g. The earliest age of laser therapy was 37-th day of life and the latest one 104-th day (mean 64.3 days). 18 neonates were excluded from the study because they were from other departments, and 2 because they died. The results of treatment of the rest 86 children were evaluated. The occurrence of retinal detachment or macular ectopy was classified as unfavorable outcome.

**Results:** The complete remission was obtained in 143 eyes (83.2%), the macular ectopy was diagnosed in 10 eyes (5.8%), the retinal detachment in 19 eyes (11%). Children with unfavorable outcomes were divided in two groups. The first one included 6 extremely immature infants, born between 24 to 25-th week of gestation. The ROP in this group was diagnosed in I zone with plus disease. The second group included children with gestation age from 28 to 32 Hbd. 9 of them had severe infection (sepsis, congenital pneumonia, urinary tract infection), 1 serious maternal history (R type of diabetes). The procedure of laser therapy was performed on average at 72-th day of life at the first group, and at 50-th day at the second one.

**Conclusions:** 1. Important risk factors of treatment failure of active phase of retinopathy of prematurity, is low gestational age and infections which take place in perinatal period.

2. In the second group of infants (gestational age from 28-32 Hbd), with treatment failure the retinopathy of prematurity occurred much more earlier than in the group with successful treatment.

3. When making decision of the patient treatment besides estimation of the eye fundus and the progress of changes, we should also consider risk factors which have influence on retinopathy of prematurity, after treatment.

### Słowa kluczowe:

retinopatia wcześniaków, koagulacja laserowa, czynniki ryzyka, niepowodzenia leczenia.

### Key words:

retinopathy of prematurity (ROP), laser treatment, risk factors, unfavourable outcome.

### Wstęp

Retinopatia wcześniaków od wielu lat jest zaliczana do najważniejszych przyczyn ślepoty u dzieci, np. w Stanach Zjednoczonych jest na drugim miejscu wśród nich (1). W krajach uprzemysłowionych, w których śmiertelność noworodków wynosi 10 na 1000 żywo urodzonych, ROP jest przyczyną ślepoty u 6-20% dzieci (2). W Polsce według badań Seroczyńskiej i Prosta (3) ROP jest obecnie przyczyną ślepoty 54% dzieci.

W związku z zakupieniem przez Orkiestrę Świątecznej Pomocy do kilku ośrodków w Polsce laserów diodowych należy mieć nadzieję, że statystyka ta się zmieni. Mimo wczesnego stosowania laseroterapii, zgodnie z najnowszymi wytycznymi ETROP (The Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Cooperative

Group) (4), wyniki leczenia ROP nie zawsze są pomyślne. Wyniki leczenia uzyskiwane w innych krajach nie zawsze można odnieść do polskich warunków, dlatego ważne są wyniki zarówno badań epidemiologicznych, jak i prac analizujących czynniki ryzyka, które wystąpiły w okresie rozwoju ROP. Do najważniejszych czynników ryzyka wpływających na wystąpienie, przebieg, a także wyniki leczenia ROP bez wątplenia należą młody wiek ciążowy i mała masa urodzeniowa. Śledząc najnowsze piśmiennictwo, należy podkreślić znaczącą rolę takich czynników, jak: wahania saturacji, zakażenia, wahania poziomu glukozy i bilirubiny we krwi oraz wiele innych. Na występowanie retinopatii zasadniczy wpływ ma poziom opieki neonatologicznej, natomiast rozpoznanie retinopatii i podjęcie decyzji o jej leczeniu zależy od okulistów.

### Cel pracy

Celem pracy jest wyodrębnienie czynników ryzyka mających wpływ na wyniki leczenia fazy aktywnej ROP laserem diodowym.

### Pacjenci i metoda

W okresie od 1 stycznia 2003 r. do 30 listopada 2004 r. w Klinice Neonatologii w Poznaniu hospitalizowanych było 1052 dzieci, których wiek ciążowy wynosił 32 tygodnie lub mniej. Retinopatię wcześniaków rozpoznano u 215 spośród ww. dzieci (20,4%). Fotokoagulację laserem diodowym wykonano u 106 dzieci (10%).

Średni wiek ciążowy leczonych dzieci wynosił  $27,3 \pm 1,6$ , średnia masa urodzeniowa  $1022 \pm 238$  g. Zabieg laseroterapii wykonywano najwcześniej w 37. dobie życia, najpóźniej w 104., średnio  $64,3 \pm 12$ . Z analizy wyłączono dzieci przeniesione z innych ośrodków w celu fotokoagulacji (18 dzieci), 2 dzieci zmarło. Oceniano wyniki leczenia pozostałych 86 dzieci (172 oczu). Za niepowodzenie uznano wystąpienie odwarstwienia siatkówki (bez względu na lokalizację) oraz ektopię plamki. Wyodrębniono 2 grupy. Pierwszą stanowiło 6 dzieci bardzo niedojrzałych urodzonych między 24. a 26. Hbd, u których ROP występowała w strefie I z chorobą plus. Drugą grupę stanowiło 10 dzieci, których wiek ciążowy wahał się między 27. a 32. Hbd. Dzieci kwalifikowano do zabiegu według zaleceń ETROP (4). Kwalifikacji do zabiegu oraz fotokoagulacji dokonywało 2 wykwalifikowanych okulistów.

### Wyniki

Całkowitą remisję zmian uzyskano w 143 oczach (83,2%), ektopię plamki stwierdzono w 10 oczach (5,8%), odwarstwienie siatkówki w 19 oczach (11%). Średnia masa urodzeniowa w grupie niepowodzeń wynosiła  $1090,6 \pm 397$  g, średni wiek ciążowy  $27,4 \pm 2,5$ . Spośród 16 dzieci (8 dziewczynek, 8 chłopców), których leczenie zakończyło się niepowodzeniem, wyodrębniono 2 grupy. Pierwszą grupę (grupa I) stanowiło 6 dzieci bardzo niedojrzałych, urodzonych między 24. a 26. Hbd. Średnia masa urodzeniowa w tej grupie wynosiła  $776,6 \pm 173$  g. W grupie tej ROP we wszystkich przypadkach występowała w strefie I z chorobą plus. U 3 spośród dzieci z grupy I, poza znacznym poszerzeniem naczyń na dnie oka, stwierdzono unaczynienie soczewki i przekrwienie tęczówki. U tych dzieci występowały trudności techniczne podczas fotokoagulacji (rozproszenie światła na naczyniach na powierzchni soczewki oraz problemy z efektywną fotokoagulacją, szczególnie od strony skroniowej na wysokości plamki). W grupie I poza niedojrzałością (średni wiek ciążowy wynosił  $24,6 \pm 0,8$ ) i niską masą wystąpiło wiele innych czynników ryzyka, które wpłynęły na wystąpienie ROP oraz jej ciężki przebieg. Wśród nich wymienić należy długi czas wentylacji mechanicznej, który wynosił średnio  $56,2 \pm 12,3$  doby, oraz czas tlenoterapii biernej:  $26,6 \pm 10,2$  doby. Spośród 6 dzieci z grupy I u 5 stwierdzono zakażenia (u 5 wewnątrzmaciczne zapalenie płuc, u 2 zakażenia dróg moczowych, u 1 posocznice grzybiczą). U wszystkich dzieci rozpoznano krwawienia do komór mózgu, u 2 dzieci było to krwawienie II°, u 2 III°, u 2 III°/IV°. W grupie I wszystkie dzieci otrzymały kilkakrotną transfuzję krwi, u wszystkich rozpoznana została dysplazja oskrzelowo-

-płucna. U 2 dzieci wystąpiła ciężka niewydolność oddechowa, 3 dzieci było operowanych (2 z powodu martwiczego zapalenia jelit, 1 z powodu przetrwałego przewodu tętniczego). U matki 1 dziecka występowała zaawansowana choroba nowotworowa (czerniak złośliwy skóry z przerzutami). W grupie I fotokoagulacja najwcześniej wykonywana była w 46. dobie życia, najpóźniej w 86. dobie, średnio w 72. dobie  $\pm 12,3$ . U 2 dzieci (4 oczu) laseroterapia wykonana została dwukrotnie. Analizując wyniki leczenia ROP, stwierdzono całkowite odwarstwienie siatkówki w 9 oczach, ektopię plamki w 1 oku, całkowitą remisję zmian w 1 oku. Drugą grupę (grupa II) stanowiło 10 dzieci, których wiek ciążowy wahał się między 27. a 32. Hbd (średnio  $29,0 \pm 1,6$ ), masa urodzeniowa wahała się między 1960 a 1100 g (średnio  $1279 \pm 376,6$  g). Czas wentylacji mechanicznej wynosił średnio  $22,7 \pm 11,2$  doby, czas tlenoterapii biernej –  $9,7 \pm 2$  doby. W grupie II u wszystkich dzieci występowała choroba plus, przekrwienie tęczówki i unaczynienie soczewki stwierdzono u 6 dzieci, u 9 dzieci ROP występowała w strefie II (18 oczu), u 1 dziecka w strefie I (2 oczu). Jedynie u 1 dziecka z II grupy właściwie nie występowały żadne czynniki ryzyka przesądające o wystąpieniu i ciężkim przebiegu ROP. Było to dziecko urodzone w 31. tygodniu ciąży z masą urodzeniową 1100 g, u którego w 40. dobie życia wykonano laseroterapię. U dziecka występowały nasilone objawy choroby plus ze znacznym przekrwieniem tęczówki i unaczynieniem soczewki. Mimo efektywnej laseroterapii w późniejszej obserwacji stwierdzono obustronną ektopię plamki. U 9 dzieci z grupy II występowało zakażenie (u 7 dzieci wrodzone zapalenie płuc, u 3 zakażenie dróg moczowych, u 3 rozpoznano zespół septyczny). U 1 jednego z ww. dzieci rozpoznano posocznice grzybiczą, w której przebiegu stwierdzono ogniska zapalne na siatkówce. U dziecka tego występowały problemy z efektywną laseroterapią, w późniejszej obserwacji w 1 oku stwierdzono całkowite odwarstwienie siatkówki, w 2. oku pełną remisję zmian. U 8 dzieci występowało krwawienie do komór mózgu (u 2 dzieci IV°, u 2 III°, u 2 II°, u 2 I°). W grupie II u 7 dzieci wykonano kilkakrotną transfuzję krwi, u 1 trzykrotną transfuzję wymienną. U 1 dziecka rozpoznano dysplazję oskrzelowo-płucną, 2 dzieci przeżyło ciężką niewydolność oddechową, 1 dziecko było operowane z powodu martwiczego zapalenia jelit. U 2 dzieci stwierdzono ciężkie pokrwotoczne wodogłowie, u matki 1 dziecka występowała cukrzyca typu R. W grupie II fotokoagulacja najwcześniej wykonywana była w 40. dobie życia, najpóźniej w 67. dobie, średnio w 50. dobie  $\pm 11,3$ . U 1 dziecka (2 oczu) laseroterapia wykonana została dwukrotnie. Analizując wyniki leczenia ROP w grupie II, stwierdzono całkowite odwarstwienie siatkówki w 10 oczach, ektopię plamki w 8 oczach, całkowitą remisję zmian w 2 oczach.

### Omówienie

Od momentu wprowadzenia w drugiej połowie lat dziewięćdziesiątych lasera diodowego sprzężonego z wziernikiem pośrednim do leczenia fazy aktywnej retinopatii wcześniaków w sposób znaczący poprawiły się wyniki anatomiczne i funkcjonalne uzyskiwane u leczonych dzieci. Wyniki podawane przez różnych autorów różnią się znacznie między sobą, od niepowodzeń występujących w 2,9% oczu w pracy Jandacka i wsp. (5), poprzez 16,2% podawanych przez Hautza i Prosta (6) i 14,6%

uzyskanych przez Axera – Siegela (7) w leczeniu ROP w strefie I do 78% podawanych przez O’Keefe’a (8), również w leczeniu ROP w I strefie. W grupie I we wszystkich przypadkach ROP znajdowała się w strefie I i mimo wczesnie stosowanej fotokoagulacji leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Zasadnicze znaczenie odegrała w tych przypadkach znacznego stopnia niedojrzałość (średni Hbd  $24,6 \pm 0,8$ ) i wynikające stąd trudności techniczne podczas laseroterapii. W przypadkach ROP występującej w I strefie najczęściej nie obserwuje się wału w części skroniowej siatkówki, a wykonanie efektywnej fotokoagulacji na obszarze awaskularnej siatkówki, szczególnie skroniowo od plamki, mimo stosowania wysokich mocy jest bardzo trudne. W 4 oczach zastosowano powtórna fotokoagulację uzupełniającą, lecz nie uzyskano zahamowania procesu chorobowego. O ile w grupie I, obejmującej dzieci bardzo niedojrzałe, u których dodatkowo zadziałało wiele czynników ryzyka, takich jak długotrwała tlenoterapia, zakażenia, wielokrotne przetoczenia krwi, krwawienia do komór mózgu, mechanizm powstania ciężkiej postaci ROP, odpornej na leczenie jest dość jasny, o tyle w grupie II, szczególnie w niektórych przypadkach, przebieg choroby po zastosowaniu laseroterapii był zaskakujący. W obu grupach we wszystkich przypadkach obserwowano chorobę plus, która w wielu oczach była bardzo nasiloną. Zwraca uwagę fakt, że w grupie II laseroterapia była wykonywana na ogół we wczesnym okresie życia (średnio w 50. dobie). Szczególnie burzliwy przebieg proliferacji mimo efektywnej laseroterapii obserwowany był u dziecka urodzonego w 32 Hbd o masie urodzeniowej 1960 g, u którego w pierwszych dobach życia rozpoznano posocznicę. Należy przyjąć, że zakażenie wymieniane przez wielu autorów jako istotny czynnik ryzyka wystąpienia ROP (9) należy traktować również jako czynnik pogarszający rokowanie co do wyników leczenia. Zakażenie wystąpiło u 14 dzieci spośród 16, których leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Równie ciężki przebieg ROP obserwowany był u dziecka, u którego z powodu choroby hemolitycznej wykonano trzykrotną transfuzję wymienną. Było to urodzone w 28. tygodniu ciąży dziecko o masie urodzeniowej 1430 g. U dziecka, mimo wykonanej w 52. dobie życia fotokoagulacji całej awaskularnej siatkówki, doszło do obustronnego całkowitego odwarstwienia siatkówki. Wielokrotne przetoczenia krwi wykonane były u 14 spośród 16 dzieci, których leczenie zakończyło się niepowodzeniem. Transfuzje krwi są znanym czynnikiem ryzyka wystąpienia ROP (10). Istotnym czynnikiem ryzyka, który występował u 14 dzieci z obu grup, były krwawienia do komór mózgu. U 2 dzieci z grupy II stwierdzono krwawienie do komór IV°, którego konsekwencją u każdego z nich było ciężkie pokrwotoczne wodogłowie. Jedno z tych dzieci urodzone zostało w 29. tygodniu ciąży. Jego masa urodzeniowa wynosiła 1220 g. Drugie zostało urodzone w 30. Hbd, a jego masa urodzeniowa wynosiła 1680 g. Krwawienia do komór mózgu, zwłaszcza III° i IV°, są ważnym czynnikiem ryzyka wystąpienia ROP (11) oraz w znaczący sposób wpływają na przebieg choroby. U dzieci tych, o ile wykonana laseroterapia powoduje cofnięcie się ROP, często obserwowane są zaniki nerwu wzrokowego. Wśród dzieci, których leczenie zakończyło się niepowodzeniem, był urodzony w 29. tygodniu ciąży wcześniak o masie urodzeniowej 1260 g. Było to dziecko matki chorej na cukrzycę typu R. Podobnie jak w uprzednio przedstawionych przypadkach, obserwowany był burzliwy przebieg choroby,

która doprowadziła do obustronnego całkowitego odwarstwienia siatkówki mimo laseroterapii wykonanej w 54. dobie życia dziecka. Spośród dzieci z grupy II u jednego dziecka mechanizm powstania ciężkiej postaci ROP pozostaje niejasny. Było to urodzone w 31. tygodniu ciąży dziecko o masie urodzeniowej 1100 g, u którego właściwie nie wystąpiły żadne czynniki ryzyka. Fotokoagulację wykonano już w 40. dobie życia, w przebiegu choroby plus stwierdzono znacznego stopnia przekrwienie tęczówki i soczewki. W dalszych obserwacjach stwierdzono narastanie proliferacji, które doprowadziły do obustronnej ektopii plamki. Porównując grupę dzieci, których leczenie zakończyło się powodzeniem (70 dzieci), z grupą niepowodzeń (16 dzieci), trudno jest dokonać analizy statystycznej, tym bardziej że w grupie dzieci, których leczenie zakończyło się niepowodzeniem, wyodrębniono dwie podgrupy (10- i 6-osobową). Należy jednak podkreślić, że w grupie, w której leczenie zakończyło się powodzeniem, zakażenie wystąpiło u 26% leczonych dzieci, krwawienie do komór mózgu III° i IV° u 15%, natomiast w grupie niepowodzeń zakażenie rozpoznano u 90% dzieci, a krwawienie do komór mózgu III° i IV° u 40%. U żadnego z dzieci, którego leczenie powiodło się, nie występowała choroba hemolityczna, a u matek nie występowały ciężkie choroby ogólne, tj. cukrzyca typu R czy choroba nowotworowa.

Reasumując, podjęcie decyzji o leczeniu retinopatii wymaga dużego doświadczenia. Bez względu na stosowanie się do zaleceń ETROP (4) skutkować może leczeniem dzieci, u których doszłoby do samoistnej remisji zmian (12). Wydaje się jednak, że okulista, który podejmuje decyzję o terminie podjęcia laseroterapii, poza oceną stanu narządu wzroku powinien uwzględnić stan ogólny dziecka. Decyzję o leczeniu należy podejmować wcześniej u dzieci, u których występują znaczące czynniki ryzyka, tj. ciężkie zakażenia, choroba hemolityczna, wodogłowie pokrwotoczne, ciężkie choroby matki.

### Wnioski

1. Istotnymi czynnikami ryzyka wystąpienia niepowodzenia leczenia aktywnej fazy ROP są młody wiek ciążowy oraz zakażenia występujące w okresie okołoporodowym.
2. Podejmując decyzję o leczeniu, poza oceną dna oka i progresji zmian, należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka, które wpływają na przebieg retinopatii po leczeniu. Do czynników ryzyka poza zakażeniami zaliczyć należy chorobę hemolityczną, wodogłowie pokrwotoczne oraz ciężkie choroby matki.
3. W grupie dzieci w wieku ciążowym między 28 a 32, u których wystąpiły niepowodzenia leczenia, retinopatia wcześniaków wystąpiła znacznie wcześniej niż u dzieci, których leczenie zakończone było sukcesem.

### PIŚMIENNICTWO:

1. Steinkuller P.G., Du L., Gilbert C. et al: *Childhood blindness*. J. AAPOS, 1999, 3, 26-32.
2. Gilbert C., Foster A.: *Retinopathy of prematurity in middle-income countries*. Lancet, 1997, 350, 12-14.
3. Seroczyńska M., Prost M.E., Mędrun J., Łukasik E., Oleksiak E.: *Przyczyny ślepoty i znacznego pogorszenia widzenia u dzieci w Polsce*. Klin. Oczna, 2001, 103 (2-3), 117-120.
4. *Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group – revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity*

- ity – results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. Arch. Ophthalmol., 2003, 121, 1684-1694.
5. Jandek C., Kellner U., Heimann H., Foerster M.H.: *Koagulationstherapie bei Frühgeborenenretinopathie*. Ophthalmologe, 2005, 102, 33-38.
  6. Hautz W., Prost M.E.: *Leczenie retinopatii wcześniaków za pomocą fotokoagulacji przy użyciu lasera diodowego*. Klin. Oczna, 2000, 102(5), 355-359.
  7. Axer-Siegel r., Snir M., Cotlear D., Maayan A., Frilling r., Rosenblatt I., Weinberger D., Kremer I., Sirota L.: *Diode laser treatment of posterior retinopathy of prematurity*. Br. J. Ophthalmol., 2000, 84, 1384-1386.
  8. O'Keefe M., Lanigan B., Long V.W.: *Outcome of zone 1 retinopathy of prematurity*. Acta Ophthalmol. Scand., 2003, 83, 614-616.
  9. Ikeda H., Kuriyama S.: *Risk factors for retinopathy of prematurity requiring photocoagulation*. Jpn. J. Ophthalmol., 2004, 48, 68-71.
  10. Hirano K., Morinobu T., Kim H., Hiroi M., Ban r., Ogawa S., Ogi-hara H., Tamai H., Ogi-hara T.: *Blond transfusion increases radical promoting non-transferrin bound iron in preterm infants*. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed., 2001, 84, 188-193.
  11. Seiberth V., Linderkamp O.: *Risk factors in retinopathy of prematurity*. Ophthalmologica, 2000, 214, 131-135.
  12. Reynolds J., McNamara J.: *Treating retinopathy of prematurity*. J. Pediatric Ophthalmology & Strabismus, 2005, 42, 7-10.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**

**dr n. med. Anna Gotz-Więckowska  
ul. Fregatowa 2  
60-480 Poznań**

**Zapraszamy na naszą stronę internetową**

**[www.pto.com.pl](http://www.pto.com.pl)**