

Retinopathy of Prematurity (ROP)

Jo Kent Biggs

Background

“ROP has become the leading cause of blindness in children in countries with underdeveloped economics, such as Vietnam”

Carden, Luu, Nguyen, Huynh and Good (2008)

AVVRG



HCMC 2011

AVVRG



HCMC 2011

ROP in Vietnam

Occurs in larger & more mature premature infants

• Suggested Reasons

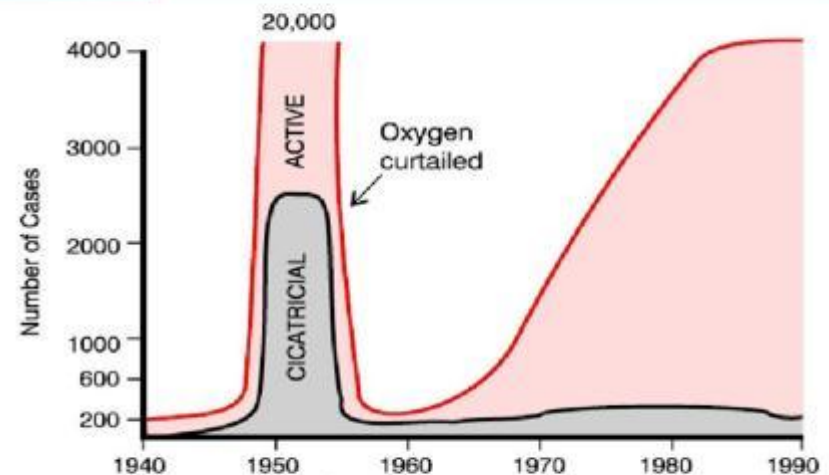
- Changes in neonatal care
- Increased survival
- Increased morbidity
- Timing of treatment
- Unnecessary oxygen dosing
- Lack of consistent saturation monitoring

AVVRG



HCMC 2011

1st Epidemic



AVVRG

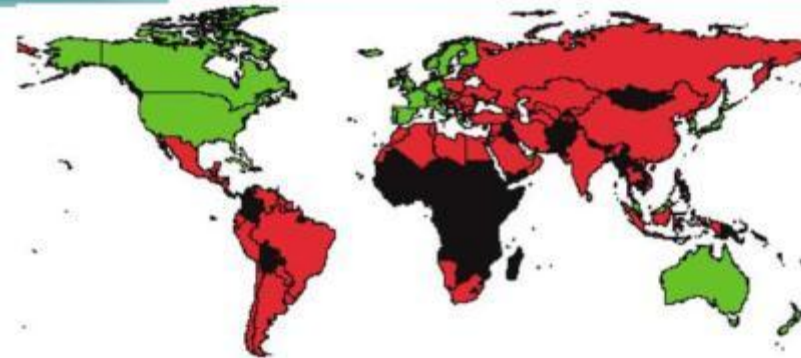


HCMC 2011

Third Epidemic

- Middle income countries 1990s-2000
 - Improved Neonatal Services
 - Increase in survival
 - Uncontrolled oxygen - often no blenders
 - Insufficient monitoring of oxygenation

Distribution of ROP



- ≤8/1,000 Low risk of ROP blindness – good neonatal care and screening
- 9–60/1,000 High risk of ROP blindness – inadequate care and screening
- ≥61/1,000 Low risk of ROP – neonatal care not well developed

AVVRG



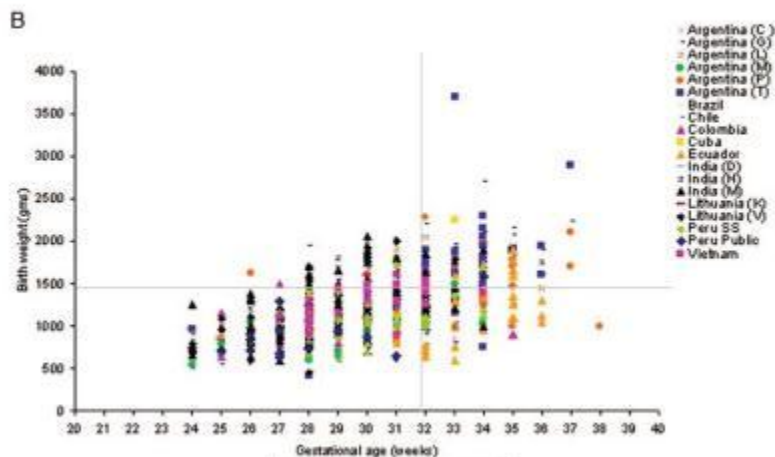
HCMC 2011

AVVRG



HCMC 2011

Severe ROP - 1996 and 2002



AVVRG



HCMC 2011

Eye - Normal Physiology

- 14 wks gestation → normal retinal vasculature starts
- 27 wks gestation → vessel growth in eye is 70%
- 36-40 wks gestation → retina develops rapidly
- 40 wks -1mth → complete vascularization

In-utero hypoxia stimulates release of growth factors and produces normal vessel growth

Any baby born premature has interrupted eye development

AVVRG



HCMC 2011

Major factors involved

Insulin-like growth factor (IGF-1)

- Imperative for normal vessel growth
- Comes from the placenta and amniotic fluid
- Not affected by oxygen
- Levels ↓ at birth – leading to cessation of vascularisation
- At birth the amount of vessel growth in eyes depends on gestational age
- If preterm eye vessels fragile – very prone to injury

AVVRG



HCMC 2011

Major factors involved

• Vascular endothelial growth factor (VEGF)

- Normally stimulated by hypoxia *in utero*
- Endogenously produced to stimulate vessel growth
- Affected by oxygen

AVVRG



HCMC 2011

The 2 phases of ROP

Phase 1:

- prematurely
- Termination of normal vessel growth
- Regression of some existing vessels
- Low IGF-1
- Oxygen inhibits VEGF → death of vascular endothelial cells
- Lack of vessels in eye initiates anaerobic metabolism which increases the already existing hypoxia
- Hypoxia → stimulation of VEGF → phase 2

AVVRG



HCMC 2011

The 2 phases of ROP

Phase 2

- Called Retinal neovascularisation
- Infant matures and IGF-1 levels return to normal
- IGF-1 acts permissively on VEGF – stimulating vessel growth
- Vessel growth is abnormal due to VEGF stimulation

AVVRG



HCMC 2011

Summary

ROP is caused by

- too little oxygen **or**
- too much oxygen

at specific times during retinal vascularisation

• **Suppression** or **stimulation** of growth factors such as **IGF-1** and **VEGF** at inappropriate times

AVVRG



HCMC 2011

Risk Factors - ROP

- Premature birth and low birth weight
- Giving supplemental oxygen **or** lack of oxygen
- Severity of illness
- High oxygen levels
- Anaemia and/or Blood transfusion
- Intraventricular haemorrhage
- Respiratory distress syndrome
- Chronic hypoxia in utero
- Multiple spells of apnoea / bradycardia
- Mechanical ventilation
- Seizures

AVVRG



HCMC 2011

Classification of ROP

International classification of retinopathy of prematurity (ICROP) system

▪ **4 things are identified:**

- Severity
- Location
- Extent
- Presence or absence of plus disease

AVVRG



HCMC 2011

5 Stages of ROP

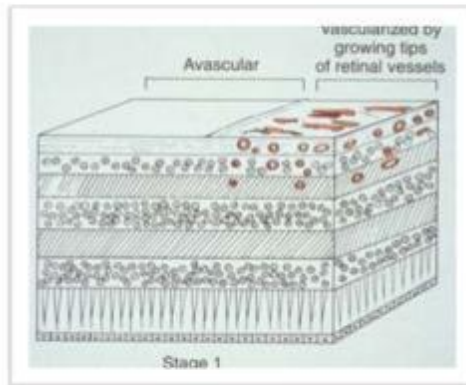
- **Stage I:** There is mildly abnormal blood vessel growth.
- **Stage II:** Blood vessel growth is moderately abnormal
- **Stage III:** Blood vessel growth is severely abnormal
- **Stage IV:** Blood vessel growth is severely abnormal and there is a partially detached retina
- **Stage V:** There is a total retinal detachment.

AVVRG



HCMC 2011

Stage 1

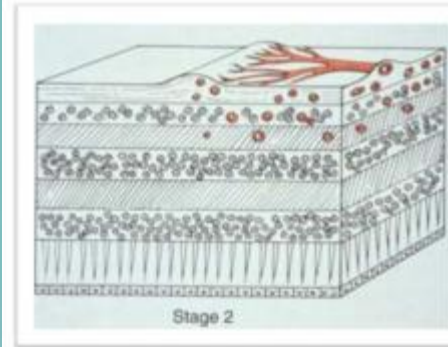


AVRG



HCMC 2011

Stage 2

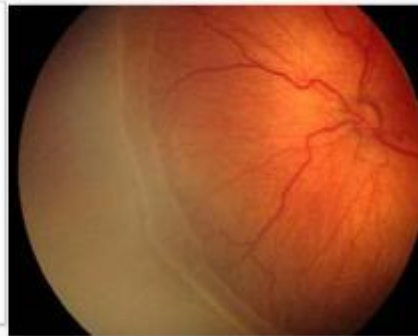
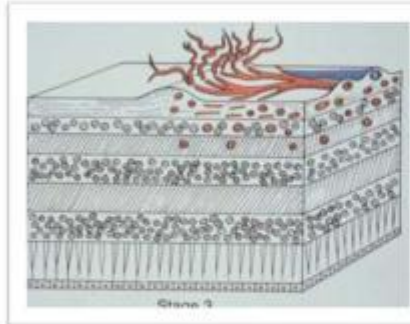


AVRG



HCMC 2011

Stage 3

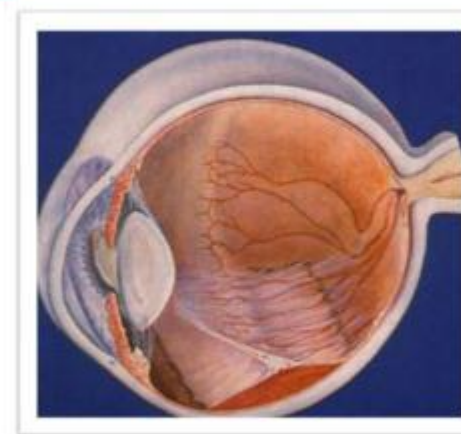


AVRG



HCMC 2011

Stage 4a

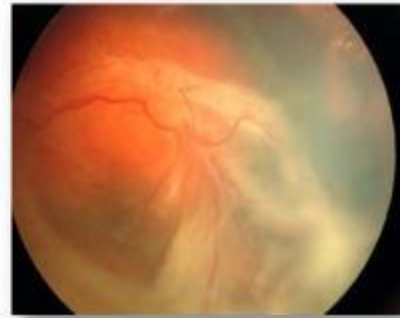
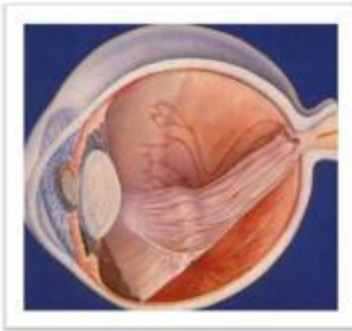


AVRG



HCMC 2011

Stage 4b

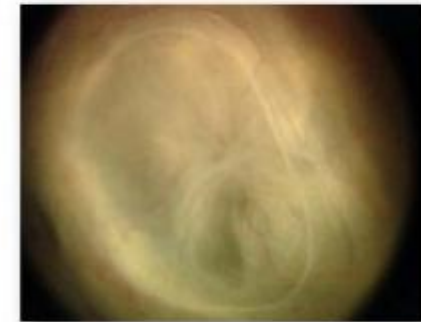
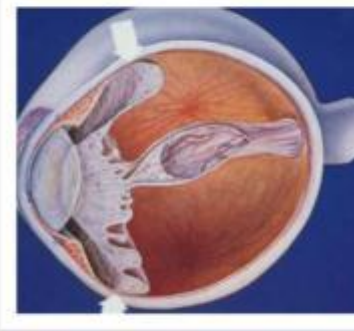


AVVRG



HCMC 2011

Stage 5 – Total Retinal Detachment



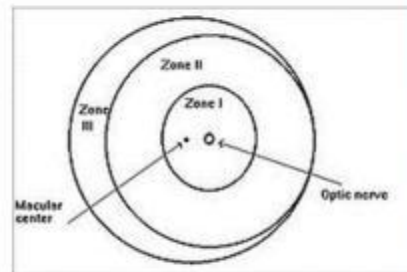
AVVRG



HCMC 2011

Location of ROP

- **Zone 1** - extends around the optic nerve
- **Zone 2** - from edge of zone 1 to the centre of retina and the ora serrata on the nasal side
- **Zone 3** - from the edge of zone 2 to the ora serrata in a crescent shape



DiBiasie 2006

AVVRG



HCMC 2011

Diagnosis

- At least 2 examinations
- Which babies
 - $\leq 1,500\text{gm}$ at birth
 - ≤ 32 weeks gestation
- When:-
 - 4-6 wks chronological age
 - 31-33 wks postconceptional age.
- Phan et al (2003) suggests that screening maybe necessary in older and larger babies in Vietnam.

AVVRG



HCMC 2011

Examination



AVVRG



HCMC 2011

Treatment

- Surgery
 - Cryosurgery
 - Laser photo-coagulation
- Helps to prevent retinal detachment
- Has its own side affect – loss of peripheral vision
- Will not preserve all vision – peripheral retina is destroyed to preserve crucial area of CENTRAL VISION

AVVRG



HCMC 2011

How do you prevent ROP?

- Prevent hypoxia
- Prevent swings between hypoxia and hyperoxia
- Monitor all babies on oxygen therapy
- Saturation range should be 85-93% <32wks (Vanderveen 2006)
- Changes in oxygen concentration should be gradual



AVVRG



HCMC 2011

Outcomes for babies with ROP

- Many eye conditions
 - Myopia 80% (shortsightedness)
 - Anisometropia (two eyes have unequal refractory power)
 - Astigmatism (rays have different foci)
 - Nystagmus (constant, nonvoluntary cyclical movement of the eye)
 - Amblyopia ("Lazy eye")
 - Strabismus 30% (eyes not aligned)



AVVRG



HCMC 2011

Outcomes

- Glaucoma (10%)
- Retinal folds
- Retinal detachment (3%)
- Decreased visual acuity
- Macular ectopia (displacement of ocular muscles)
- Cataract
- Microcornea
- Macular degeneration can also lead to poor visual outcomes



Thank You



AVVRG



HCMC 2011

AVVRG



HCMC 2011

BỆNH VÕNG MẠC CỦA TRẺ NON THÁNG (ROP)

Jo Kent Biggs

AVVRG



HCMC 2011

ROP ở Việt Nam

- Trẻ non tháng mắc ROP nhiều hơn và nặng hơn trẻ đủ tháng.
- Những nguyên nhân gợi ý:
 - Những thay đổi trong chăm sóc sơ sinh
 - Tăng tỷ lệ sống sót
 - Tăng tỷ lệ bệnh tật
 - Thời điểm điều trị
 - Dùng oxygen “quá tay”
 - Thiếu theo dõi độ bão hòa oxy liên tục

AVVRG



HCMC 2011

Tổng quan

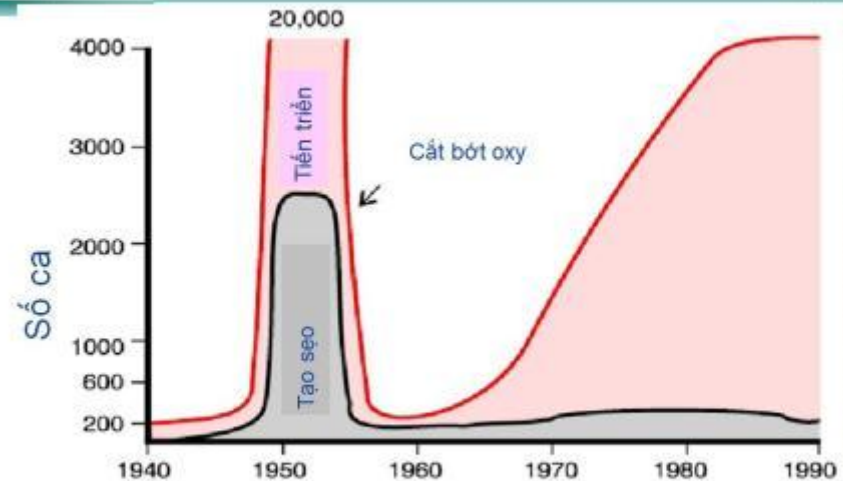
- “ROP đã trở thành nguyên nhân hàng đầu dẫn đến mù lòa ở trẻ em các nước có nền kinh tế chưa phát triển, ví dụ như Việt Nam”.

AVVRG



HCMC 2011

Đại dịch thứ 1



AVVRG



HCMC 2011

Đại dịch thứ 3

- Các nước có thu nhập trung bình, trong thập kỷ 90 đến năm 2000
 - Các chăm sóc sơ sinh tiến bộ hơn
 - Tăng tỷ lệ sống sót
 - Oxygen không được kiểm soát- thường không có bộ trộn oxy
 - Theo dõi oxy hóa không đầy đủ

AVVRG



HCMC 2011

Phân bố của ROP



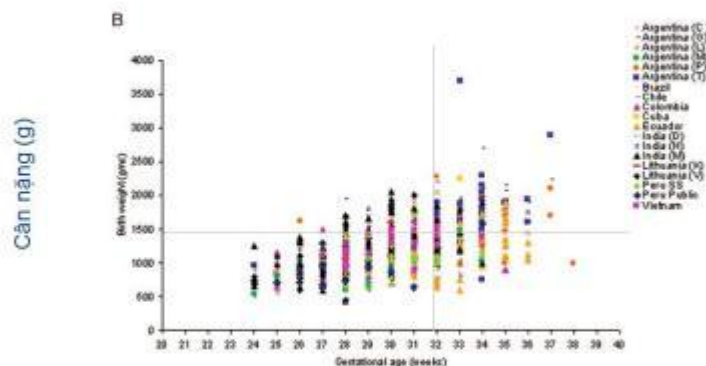
- Nguy cơ mù do ROP thấp – chăm sóc sơ sinh và tầm soát tốt.
- Nguy cơ mù do ROP cao- chăm sóc và tầm soát chưa tốt.
- Nguy cơ ROP thấp- chăm sóc sơ sinh chưa phát triển tốt.

AVVRG



HCMC 2011

ROP nặng – 1996 và 2002



Tuổi thai (tuần)

AVVRG



HCMC 2011

Sinh lý bình thường của mắt

- 14 tuần thai → bắt đầu có mạch máu võng mạc bình thường.
- 27 tuần thai → mạch máu võng mạc phát triển 70%.
- 36-40 tuần thai → võng mạc phát triển nhanh
- 40 tuần thai -1 tháng tuổi → hoàn tất phân bố mạch máu.

Thiếu oxy trong tử cung kích thích sự phóng thích các yếu tố tăng trưởng và gây ra sự tăng trưởng mạch máu bình thường.

Bất cứ trẻ sinh non nào cũng bị gián đoạn sự phát triển của mắt.

AVVRG



HCMC 2011

Những yếu tố ảnh hưởng chính

- Yếu tố tăng trưởng giống Insulin (Insulin-like growth factor- IGF-1).
- Tối cần thiết cho sự phát triển mạch máu bình thường.
 - Có từ nhau thai và dịch ối.
 - Không bị ảnh hưởng bởi oxygen.
 - Giảm khi sinh – dẫn đến sự ngưng phân bố mạch máu.
 - Lượng mạch máu tăng trưởng ở mắt khi sinh tùy thuộc vào tuổi thai.
 - Nếu non tháng: mạch máu ở mắt mỏng manh- rất dễ tổn thương.

AVVRG



HCMC 2011

Những yếu tố ảnh hưởng chính

- Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (Vascular endothelial growth factor-VEGF)
- Thường bị kích thích bởi sự thiếu oxy trong tử cung.
 - Nội sinh, để kích thích sự tăng trưởng của mạch máu.
 - Bị oxygen tác động.

AVVRG



HCMC 2011

2 giai đoạn của ROP

Giai đoạn 1:

- Sinh non
- Ngưng phát triển võng mạc bình thường
- Vài mạch máu bị thoái triển
- IGF-1 giảm thấp
- Oxygen ức chế VEGF → chết các tế bào nội mô mạch máu
- Thiếu các mạch máu trong mắt dẫn đến chuyển hóa yếm khí, làm tăng thêm tình trạng thiếu oxy sẵn có
- Thiếu oxy → kích thích VEGF → giai đoạn 2

AVVRG



HCMC 2011

2 giai đoạn của ROP

Giai đoạn 2:

- Được gọi là tân sinh mạch máu võng mạc
- Trẻ trưởng thành hơn và IGF-1 trở về mức bình thường
- IGF- 1 tác động lên yếu tố kích thích tăng trưởng mạch máu VEGF
- Tăng trưởng mạch máu bất thường do kích thích VEGF

AVVRG



HCMC 2011

Tóm tắt

ROP do:

- Quá ít oxygen

Hay

- Quá nhiều oxygen

Vào những thời điểm đặc biệt trong quá trình phân bố mạch máu võng mạc

- “**Ức chế** hay **kích thích**” những yếu tố tăng trưởng như **IGF-1** và **VEGF** vào những thời điểm không thích hợp

Những yếu tố nguy cơ của ROP

- Non tháng và nhẹ cân
- Thở oxy hay thiếu oxy
- Bệnh nặng
- Thở nồng độ oxy cao
- Thiếu máu và/hay truyền máu
- Xuất huyết trong não thất
- Hội chứng suy hô hấp cấp
- Thiếu oxy mãn tính trong tử cung
- Nhiều cơn ngưng thở/chậm nhịp tim
- Thở máy
- Co giật

AVVRG



HCMC 2011

AVVRG



HCMC 2011

Phân loại ROP

- Hệ thống phân loại quốc tế của bệnh võng mạc non tháng (International classification of ROP- ICROP)

4 yếu tố được xác định:

- Độ nặng
- Vị trí
- Độ rộng
- Hiện diện hay không hiện diện plus disease

5 mức độ của ROP

- Mức độ I: tăng trưởng mạch máu bất thường ở mức độ nhẹ
- Mức độ II: tăng trưởng mạch máu bất thường trung bình
- Mức độ III: tăng trưởng mạch máu bất thường nặng
- Mức độ IV: tăng trưởng mạch máu bất thường nặng và có bong võng mạc một phần
- Mức độ V: Bong võng mạc hoàn toàn

AVVRG



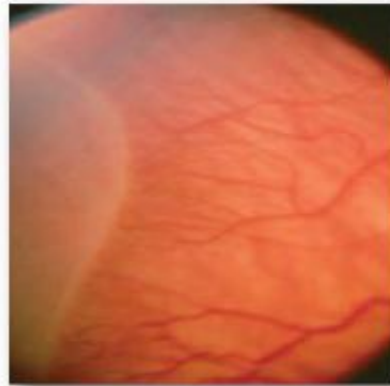
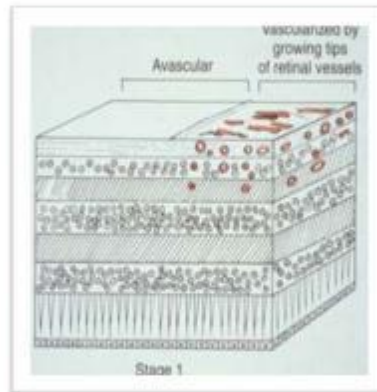
HCMC 2011

AVVRG



HCMC 2011

Mức độ 1

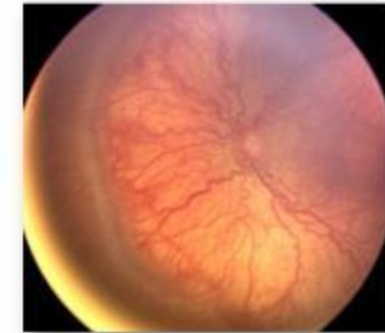
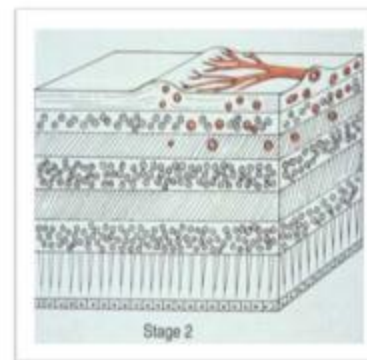


AVVRG



HCMC 2011

Mức độ 2

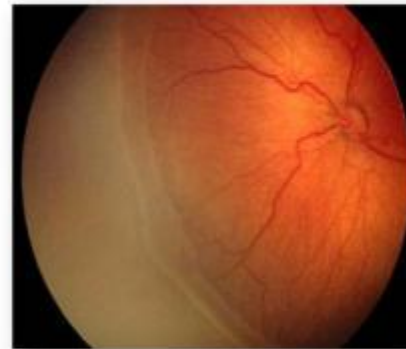


AVVRG



HCMC 2011

Mức độ 3

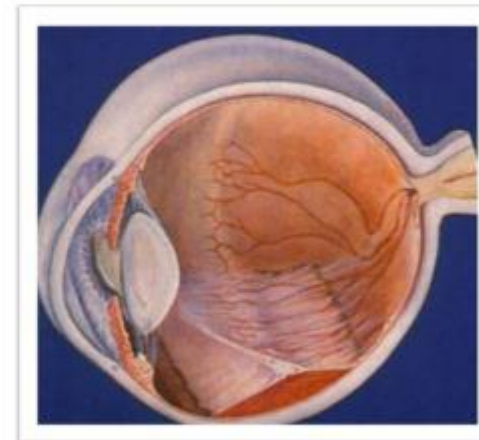


AVVRG



HCMC 2011

Mức độ 4a

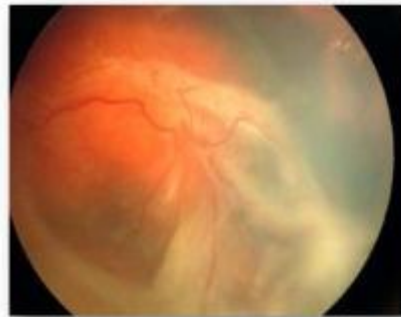
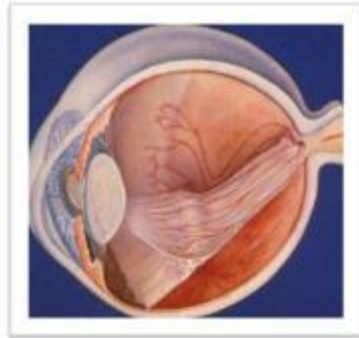


AVVRG



HCMC 2011

Mức độ 4b

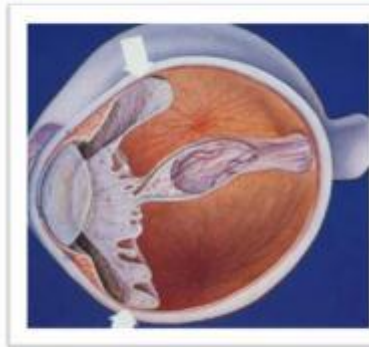


AVVRG



HCMC 2011

Mức độ 5- Bong võng mạc hoàn toàn



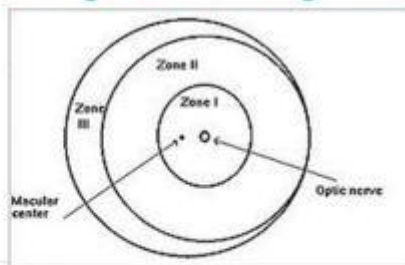
AVVRG



HCMC 2011

Vị trí của ROP

- Vùng 1: lan rộng quanh thần kinh thị giác
- Vùng 2: từ bờ của vùng 1 đến trung tâm của võng mạc và bờ trong vùng cạnh mũi
- Vùng 3: từ bờ của vùng 2 đến bờ ngoài của hình lưới liềm



AVVRG



HCMC 2011

Chẩn đoán

- Sau ít nhất 2 lần khám
- Những bé:
 - cân nặng lúc sinh ≤ 1.500 g
 - ≤ 32 tuần tuổi thai
- Khi:
 - 4 -> 6 tuần tuổi sinh học
 - 31 -> 33 tuần tuổi điều chỉnh (tuổi sau ngày kinh sót).
- Phan và cộng sự (2003): ở VN có thể cần tầm soát ở những trẻ có tuổi thai và cân nặng lớn hơn.

AVVRG



HCMC 2011

Khám mắt



AVVRG



HCMC 2011

Điều trị

- Phẫu thuật
 - Đốt lạnh
 - Laser quang đông
- Giúp phòng ngừa bong võng mạc
- Có tác dụng phụ - mất thị lực ngoại biên
- Không bảo tồn được thị lực hoàn toàn – võng mạc ngoại biên bị phá hủy đến vùng chữ thập bảo tồn của thị giác trung tâm

AVVRG



HCMC 2011

Phòng ngừa ROP

- Phòng ngừa thiếu oxy
- Phòng ngừa những biến đổi đột ngột từ thiếu oxy sang thừa oxy
- Theo dõi liên tục các trẻ thở oxy
- Nên giữ độ bão hòa oxy từ 85 - 93% ở trẻ < 32 tuần (Vanderveen 2006)
- Nên thay đổi nồng độ oxy từ từ



AVVRG



HCMC 2011

Dự hậu của những trẻ bị ROP

Nhiều tình trạng bệnh lý về mắt:

- Cận thị (80%)
- Chiết quang mắt không đều (2 mắt có khúc xạ không đồng đều)
- Loạn thị (các tia xạ không cùng 1 điểm hội tụ)
- Rung giật nhãn cầu (cử động xoay tròn liên tục, không tự ý của mắt)
- Nhược thị ("mắt lười")
- Lé (30%)

AVVRG



HCMC 2011

Dự hậu

- Glaucoma (10%)
- Gấp võng mạc
- Bong võng mạc (3%)
- Giảm thị lực
- Cơ thị lạc chỗ
- Đục thủy tinh thể
- Giác mạc nhỏ
- Thoái hóa điểm vàng dẫn đến dự hậu xấu về thị lực.

CHÂN THÀNH CÁM ƠN



AVVRG



HCMC 2011

AVVRG



HCMC 2011