

Maria Kmera-Muszyńska i Antoni Prątnicki

## Współczesne poglądy na etiopatogenezę witreoretinopatii proliferacyjnej

Current views on the etiopathogenesis of the proliferative vitreoretinopathy (PVR)

**Summary.** Review of current knowledge concerning the etiology and factors associated with development and clinical course of PVR is presented. Special attention was paid to the role of blood-retinal barrier break and iatrogenic factors. The new conception that PVR could be compared with "wound healing" reaction, in which autoimmunological mechanisms were involved is also discussed.

Hasła: witreoretinopatia proliferacyjna, przedarciowe odwarstwienie siatkówki, bariera krew-siatkówka, gojenie rany  
Key words: proliferative vitreoretinopathy, rhegmatogenous retinal detachment, blood-retinal barrier, wound healing

Najcięższym powikłaniem przedarciowego odwarstwienia siatkówki i zarazem najczęstszą przyczyną niepowodzeń operacji odwarstwienia siatkówki jest proliferacyjna witreoretinopatia (PVR), zwana również idiopatyczną. Według statystyk światowych co dziesiąte oko, operowane z powodu odwarstwienia siatkówki zostaje nieodwracalnie uszkodzone na skutek rozwoju PVR<sup>2</sup>.

Schorzenie to, zgodnie z definicją Komitetu Terminologii Towarzystwa Siatkówkowego z roku 1978, polega na powstawaniu proliferacyjnych błon komórkowych, które wrastają wzdłuż dostępnych powierzchni wnętrza gałki ocznej, tj. na zewnętrznej i wewnętrznej powierzchni siatkówki, na tylnej i przedniej powierzchni ciała szklistego, na powierzchni ciała rzęskowego, tęczówki i tylnej powierzchni soczewki<sup>3,17</sup>.

Obecne w w/w błonach miofibroblasty, powstałe zdaniem niektórych autorów na drodze metaplastyki komórek nabłonka barwnikowego, są jednym z czynników warunkujących obkurczenie błon, wynikiem czego jest powstanie trakcyjnego odwarstwienia siatkówki z obecnością charakterystycznych, pełnogrubiściennych, sztywnych fałdów siatkówki<sup>3,12,19</sup>.

Proces ten opisywany był uprzednio w literaturze, w zależności od interpretacji patogenezy, pod nazwą: masywnej szkliskowej retrakcji (MVR), masywnej przedsiatkówkowej retrakcji (MPR) (Tolentino i inni, 1967)<sup>17</sup>, masywnej przedsiatkówkowej fibropłazji (Cibis, 1965)<sup>17</sup> lub masywnej okolosiatkówkowej

prolifracji (MPP) (Machemer, Laqua 1975)<sup>13,16</sup>. Witreoretinopatia proliferacyjna (PVR) może rozwijać się samoistnie, najczęściej jednak powstaje po operacji odwarstwienia siatkówki, zwłaszcza jeśli przedarcie(a) nie jest zablokowane. Zarówno rozwój, jak i dynamika tego procesu są w tym drugim przypadku wyraźnie większe. Wieloletnie obserwacje Bonne i innych<sup>3</sup> wykazały, że najważniejszymi czynnikami ryzyka dla wystąpienia przed- i pooperacyjnego PVR są przedarcia podkowiaste, olbrzymie, ze zrolowanymi i sztywnym tylnym brzegiem oraz obecność sztywnych fałdów siatkówki przed operacją. Do mniej ważnych należą wylewy krwi do ciała szklistego oraz niecałkowite odłączenie ciała szklistego z rozwodnieniem jego żelu<sup>2</sup>. Większe powinowactwo do rozwoju pooperacyjnego PVR występuje w oczach bezsoczewkowych (11,1%) i w oczach z dużą krótkowzrocznością (9,5%) w porównaniu do oczu ze starczym odwarstwieniem siatkówki (5,4%)<sup>2</sup>.

Prace nad patogenezą PVR zarówno doświadczalne, jak i kliniczne zapoczątkował Machemer i Norton (1968)<sup>14</sup> i trwają one do dziś z udziałem m.in. biologów, immunologów i patologów.

Zidentyfikowano zarówno rodzaj jak i charakter działania niektórych czynników w rozwoju tego procesu oraz morfologię komórek w nim uczestniczących.

Z analizy mikroskopowo-elektronowej błon proliferacyjnych wynika udział w nich komórek nabłonka barwnikowego, komórek typu „fibroblasta” oraz glejowych<sup>15,17,19</sup>. Istnieje jednak kontrowersje odnośnie pochodzenia (cytogenezy) części komórek, jak również nieokreślony jest jednoznacznie bezpośredni czynnik inicjujący rozwój PVR.

Prace doświadczalne z użyciem modelu zwierzęcego mają ograniczoną wartość ze względu na to, że nie

oddają w pełni warunków istniejących w gałce ludzkiej z PVR. Ponieważ podane doszkliskowo fibroblasty i aktywne makrofagi szybko zmieniają swoje cechy morfologiczne, dalsza ich identyfikacja nie zawsze jest możliwa i wymaga stosowania drogiej technik immunohistochemicznych<sup>19</sup>. Wobec obecności licznych komórek nabłonka barwnikowego siatkówki w błonach nasiatkówkowych, Machemer zwrócił uwagę na ich znaczenie w procesie PVR, biorąc pod uwagę zdolności tych komórek do proliferacji i do różnicowania się m.in. w komórki o cechach miofibroblasta<sup>14-16</sup>. Jego pogląd zyskał poparcie takich badaczy jak Mendelcorni<sup>18</sup> ale z biologicznego punktu widzenia jest mało prawdopodobne, by komórki nabłonka barwnikowego posiadały zdolność metaplastycznej transformacji w komórki o fenotypie i funkcjach właściwych komórkom mezenchymalnym.

Wyniki badań Israela<sup>10</sup> i Vadaurii<sup>20</sup> wykazały, że komórki nabłonka barwnikowego podane do ciała szklistego w modelu zwierzęcym PVR ulegają transformacji w komórki, przypominające migrujące fibroblasty, tracąc przy tym swoje cechy morfologiczne. Potwierdzenie tych wyników znajduje się w pracach Wiedemanna<sup>25</sup> i Zhu<sup>20</sup>. Wykazują oni, że migracja, proliferacja i transformacja komórek nabłonka barwnikowego jest związana z działaniem czynników stymulujących, obecnych w cieple szklistym. Badania immunomorfologiczne błon nasiatkówkowych w mikroskopie elektronowym (ME) wykazują wprawdzie w części stanowiących je komórki filanty aktywne, typowe m.in. dla miofibroblastów, jednak nie wyjaśniają definitywnie ich pochodzenia. Odmienny pogląd prezentuje Balestrazzi<sup>1</sup>, przypisując udział w tworzeniu błon nasiatkówkowych również innym populacjom komórkowym.

Analiza czynników inicjujących w tym procesie, przeprowadzona w wielu pracach, wykazuje istotną rolę, jaką odgrywa przerwanie bariery krew-siatkówka, na co pierwszy zwrócił uwagę Burke<sup>5</sup> w 1980 roku. Zdaniem autora, w wyniku uszkodzenia tej bariery wzrasta w cieple szklistym poziom czynników, odpowiedzialnych za uruchomienie mechanizmów immunologicznych i zapalnych. Wprowadzenie przez Cumha-Vaz w 1975 r. techniki fluorofotometrii ciała szklistego, pozwoliło ocenić ilościowo stopień uszkodzenia bariery krew-siatkówka i w znacznym stopniu przyczyniło się do poznania roli, jaką spełnia przerwanie jej w patogenezie witreoretinopatii proliferacyjnej<sup>9</sup>. Wprawdzie nie zdefiniowano do końca, w jaki sposób uszkodzenie bariery krew-siatkówka przyczynia się do powstania PVR, jednak wyniki badań wskazują, że w następstwie naruszenia tej bariery następuje przechodzenie z osocza do ciała szklistego szeregu substancji, w tym czynników mitogennych, chemotaktycznych i innych, niezbędnych do inicjacji i rozwoju PVR<sup>7,8,23,25</sup>. Dodatkowo na terenie zmienionego biochemicznie ciała szklistego pojawiają się typowe dla wytwórczego odczynu (procesu) zapalnego. Komórki te oraz komórki nabłonka

barwnikowego na drodze mechanizmów auto- i parakrynych wydzielają wspomniane czynniki, które wpływają na rozwój wstępnej fazy proliferacji błon. Potwierdza to szczególnie duża liczebność w/w komórek w początkowym stadium tworzenia błon nasiatkówkowych. Ponadto stwierdzono, że ich aktywność wydzielnicza jest wprost proporcjonalna do stopnia zaawansowania witreoretinopatii proliferacyjnej<sup>6,12,22</sup>.

Znaczącą rolę w rozwoju PVR pośród czynników pochodzenia zarówno osocznego jak i tkankowego odgrywa fibronektyna (FN) — glikoproteina o silnych właściwościach chemotaktycznych oraz aktywujących metabolicznie i proliferacyjnie komórki biorące udział w procesie zapalnym, w tym makrofagi, fibroblasty, jak również komórki nabłonka barwnikowego. FN jest stałym składnikiem płynu podsiatkówkowego, przy czym stężenie jej wzrasta w starych jak i pourazowych odwarstwiach<sup>6,22</sup>.

Istotny wpływ na rozwój witreoretinopatii proliferacyjnej należy przypisać grupie peptydowych czynników wzrostu, które wydzielane są przez komórki nacieku zapalnego, a także pochodzą z osocza. Do ważniejszych należą: czynnik wzrostu pochodzenia płytkowego (platelet derived growth factor — PDGF), fibroblastyczny czynnik wzrostu (fibroblast growth factor — FGF) oraz modulator wzrostu (transforming growth factor- $\beta$ -TGF- $\beta$ <sup>6-8,23</sup>). Szczególne znaczenie ma, jak się wydaje, ten ostatni czynnik, który stymuluje proliferację komórek nabłonka barwnikowego i ma działanie regulacyjne, wpływając na skład i metabolizm istoty międzykomórkowej. Jednak ów skład jak i wpływ jej poszczególnych komponentów na rozwój PVR pozostaje jeszcze nieznan<sup>12,23</sup>.

Jednym z najnowszych odkryć Wellera<sup>22</sup> jest stwierdzenie dużych ilości transferyny w błonach epi-retinalnych, szczególnie w przypadkach pourazowej witreoretinopatii proliferacyjnej. Barnes<sup>22</sup> w swojej pracy wyjaśnia, że może to wynikać z większego zapotrzebowania na żelazo dzielących się komórek, co stawia transferynę w szeregu czynników wzrostu.

Campochiaro<sup>9,11</sup> w swych doniesieniach z 1985 i 1989 roku wykazał znaczenie czynnika jatrogennego w powstawaniu PVR po stosowaniu fotokoagulacji laserowej, kriopeksji, czy po podaniu dożylnym jodu sodu lub doszkliskowo epinefryny. Podłożem zmiany wydaje się być przerwana bariera krew-siatkówka, co prowadzi do proliferacyjnego procesu zapalnego na terenie zmienionej biochemicznie i aktywnej w procesie szkliskowej. Tak więc wzrost częstotliwości występowania pooperacyjnego PVR należy tłumaczyć przyspieszeniem procesu pierwotnie endogennego przez zaistniałe w czasie zabiegu czynniki jatrogenne, powodujące nasilenie uszkodzenia wspomnianej bariery.

Wielu autorów uważa, że PVR powstałe w wyniku stosowania wyżej wymienionych czynników jest specjalną formą pourazowej witreoretinopatii<sup>11</sup>.

W 1990 roku Weller, Wiedemann i Heimann (21,24) uwzględniając stan wiedzy na temat rozwoju

Z Oddziału Okulistycznego Szpitala Czerniakowskiego w Warszawie  
Ordynator: dr med. Alicja Moszczyńska

Z Zakładu Anatomii Patologicznej AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. Stefan Krus

Reprint requests to:  
Dr med. Maria Kmera-Muszyńska  
ul. Trawiasta 34a, 04-607 Warszawa

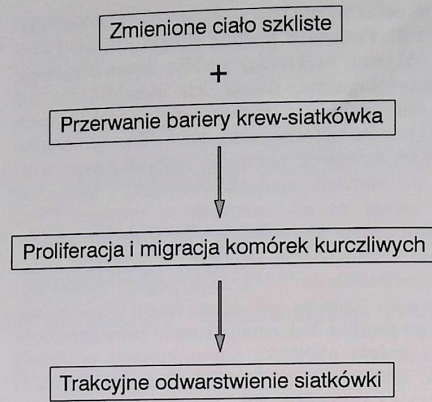
PVR zwrócili uwagę na podobieństwo procesu toczonego się w witreoretinopatii proliferacyjnej do reakcji typu „gojenia rany”. Zdaniem autorów jest oczywiste, że witreoretinopatia proliferacyjna jest przejawem intensywnego, złożonego, niepojmowanego w porę, wytwórczego procesu zapalnego, zainicjowanego najczęściej odwarstwieniem siatkówki. Zastosowane tu zwykle leczenie operacyjne może być czynnikiem dynamizującym proliferację błon nasiatkówkowych. Powstanie PVR, będące specyficzną dla oka formą „gojenia się rany”, wykazuje podobne dla tego procesu okresy tj. fazę inicjacyjną (wysiękową), proliferacyjną i bliznowacenia. W fazie wstępnej zwraca uwagę duży nieraz udział komórek odczynu zapalnego (za sprawą mediatorów), zwłaszcza fagocytów jednojądrowych (makrofagów) i czasami płytek krwi w przypadku zaistniałego krwawienia<sup>19,21</sup>. Elementy morfotyczne wysięku wpływają na poziom mediatorów zapalenia i nasilenie reakcji zapalnej.

Liczne makrofagi (identyfikowane metodami immunomorfologicznymi przy użyciu takich znaczników jak: EBM-11, Leu-M1/CD 15 i Leu M3/CD 14) w błonach nasiatkówkowych stanowią również ważne ogniwo w tworzeniu odpowiedzi typu komórkowego, który to typ reakcji immunologicznej występuje zwłaszcza w przypadkach witreoretinopatii proliferacyjnej związanej z urazem perforującym tylnego odcinka gałki ocznej i w znacznie mniejszym stopniu w idiopatycznej witreoretinopatii proliferacyjnej<sup>12</sup>.

Broekhuysse<sup>4,24</sup>, podkreśla także rolę czynnika immunologicznego, związanego z ekspozycją „antygenu siatkówkowego” po przerwaniu bariery krew-siatkówka. W przypadkach z nasilonym rozwojem błon nasiatkówkowych, obserwowane w ich obrębie złogi immunoglobulin wydają się być przejawem procesu autoimmunologicznego.

Rola zjawisk immunologicznych w tym procesie nie jest w pełni wyjaśniona, a opinie na ten temat nie zawsze są zbieżne.

Koncepcja Weller, Wiedemanna i Heimanna<sup>21</sup> wprowadzona była początkowo jedynie w odniesieniu do witreoretinopatii związanej z urazem przenikającym tylnego odcinka gałki. Wkrótce jednak stwierdzono, że PVR, będąca powikłaniem przedarcioowego odwarstwienia siatkówki, a także retinopatia cukrzycowa proliferacyjna również zawierają cechy odczynu zapalnego typu „gojenia rany”, którego wynikiem końcowym jest trakcyjne odwarstwienie siatkówki<sup>22</sup>. Ryan<sup>19</sup> w obszernej pracy z roku 1992, poświęconej temu zagadnieniu, przedstawił wspólną drogę końcową, doprowadzającą do powstania trakcyjnego odwarstwienia siatkówki w trzech podanych wyżej, zupełnie odmiennych etiologicznie stanach chorobowych. Przy czym najistotniejszymi elementami tej wspólnej drogi dla inicjacji i rozwoju omawianego procesu jest uszkodzenie bariery krew-siatkówka oraz zmiana środowiska szkliski<sup>6,9,11,19,23</sup> (ryc. 1).



Ryc. 1. Schemat patogenezy trakcyjnego odwarstwienia siatkówki związanego z urazem przedarcioowym odwarstwieniem siatkówki, bądź cukrzycową retinopatią proliferacyjną (wg Ryan'a)

Podsumowując, w oparciu o dostępne, cytowane poniżej prace, można wyrazić pogląd, że witreoretinopatia proliferacyjna, zwana idiopatyczną, jest przejawem złożonego, przewlekłego, wytwórczego procesu zapalnego. Proces ten przebiega w mechanizmie reakcji typu „gojenia się rany”, z zachowaniem występujących w niej typowych okresów w warunkach specyficznych dla tkanek oka przy dużym udziale aktywnych metabolicznie komórek nabłonka barwnikowego. Inicjacja procesu PVR jest ściśle związana z przerwaniem bariery krew-siatkówka przez różne czynniki etiologiczne.

#### Piśmiennictwo

1. Balestrazzi E., Blasi M., Marullo M., Palmieri G., Santusano G., Spagnoli L.: Ultrastructure and immunocytochemistry of proliferative vitreoretinopathy. Proliferative Vitreoretinopathy, Roma (1991).
2. Bonnet M.: Clinical findings associated with the development of postoperative PVR in primary rhegmatogenous retinal detachment. (Proliferative Vitreoretinopathy, Köln 1989).
3. Bonnet M., Hajar Ch.: Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy. Proliferative Vitreoretinopathy, Köln (1989).
4. Broekhuysse R., Rademakers A., Van Vugh A., et al Winkens H.: Autoimmune responsiveness to retinal I.R.B.P. S-anti and opsin in proliferative vitreoretinopathy. Exp. Eye Res 50: 197-202 (1990).
5. Burke I.M., Foster S.L.: Injured vitreous stimulates DNA synthesis in retinal pigment epithelial cells in culture and within the vitreous. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalm. 218: 153-155 (1982).
6. Burke I.M.: Cell interactions in proliferative vitreoretinopathy: Do growth factors play a role? (Proliferative Vitreoretinopathy, Köln 1989).
7. Campochiaro P.A., Jerdan J.A., Glaser B.H.: Serum contains chemoattractants for human retinal pigment cells. Arch. Ophthalm. 102: 1830-1838 (1984).
8. Campochiaro P.A., Glaser B.H.: Platelet-derived growth factor in chemotactic for retinal pigment epithelial cells. Arch. Ophthalm. 103: 576-579 (1985).
9. Campochiaro P.A., Sen H.A., Robertson T.L., Conway B.P.: The role of breakdown of the blood-retinal barrier in proliferative vitreoretinopathy (Proliferative

Vitreoretinopathy, Köln 1989). — 10. Israel P., Masterson E., Soldman A.L.: Retinal pigment epithelial cell differentiation in vitro. Invest Ophthalm. Vis. Sci. 19: 720-727 (1980).

11. Jaccoma E.H., Conway B.P., Campochiaro P.A.: Cryotherapy causes extensive breakdown of the blood-retinal barrier. Arch. Ophthalm. 103: 1728-1730 (1985).
12. Kirchhof B., Kirchhof E., Ryan S.I., Dixon I.F.P., Barton B.E., Sorgente N.: Macrophage modulation of retinal pigment epithelial cell migration and proliferation (Proliferative Vitreoretinopathy, Köln 1989).
13. Laqua H., Machemer R.: Clinical-pathological correlation in massive periretinal proliferation. Amer. J. Ophthalm. 80: 913-929 (1975).
14. Machemer R., Norton E.W.D.: Experimental retinal detachment in the owl monkey. Amer. J. Ophthalm. 66: 388-395 (1968).
15. Machemer R.: Proliferative vitreoretinopathy (PVR): a personal account of its pathogenesis and treatment (Proliferative Vitreoretinopathy, Köln 1989).
16. Machemer R., Laqua H.: Pigment epithelium proliferation in retinal detachment. Amer. J. Ophthalm. 80: 1-23 (1975).
17. Machemer R.: Pathogenesis and classification of massive periretinal proliferation. Brit. J. Ophthalm. 62: 737-747 (1978).
18. Mendelcorn M.S., Machemer R., Fineberg E.: Proliferation and metaplasia of intravitreal retinal pigment epithelium cells autotransplants. Amer. J. Ophthalm. 80: 227-237 (1975).
19. Ryan S.J.: Traction retinal detachment. XLIX Edward Jackson

Memorial Lecture. Amer. J. Ophthalm. 115: 1-20 (1993). — 20. Vidaurri-Leal I.S., Gaser B.M.: Effect of fibrin on morphologic characteristic of retinal pigment epithelial cells. Amer. J. Ophthalm. 102: 1376-1379 (1984).

21. Weller M., Wiedemann P., Heimann K.: Proliferative vitreoretinopathy: Is it anything more than wound healing at wrong place? Int. Ophthalm. 14: 105-117 (1990).
22. Weller M., Wiedemann P., Heimann K., Zilles K.: Macrophages, fibronectin, transferrin: Major pathogenic factors in proliferative vitreoretinopathy (Proliferative Vitreoretinopathy, Köln 1989).
23. Weller M., Wiedemann P., Heimann K.: Humoral factors in pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy: Significance of intact blood ocular barriers. Spektrum Avgenheilkd. 5/6: 245-247 (1991).
24. Weller M., Wiedemann P., Cristans S., Heimann K.: Immunological events in proliferative vitreoretinopathy. (Proliferative Vitreoretinopathy, Roma 1991).
25. Wiedemann P., Ryan S.J., Novak P.: Vitreous stimulates proliferation of fibroblasts and retinal epithelial cells. Exp. Eye Res. 41: 619-628 (1985).
26. Zhu Z.R., Goodnight R., Sorgente N.: Cellular proliferation induced by subretinal injection of vitreous in the rabbit. Arch. Ophthalm. 106: 406-411 (1988).

Praca wpłynęła: 25.11.1994 (227)