

(19) Witreoretinopatia proliferacyjna – wybrane zagadnienia morfologii i patofizjologii

Proliferative vitreoretinopathy – selected issues concerning morphology and pathophysiology

Iwona Laudańska-Olszewska, Wojciech Omulecki

Z Kliniki Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Kierownik: dr hab. n. med. Wojciech Omulecki

Summary: Based on the literature review the article presents state of the art knowledge on creation, structure and pathophysiology of membranes occurring in PVR. Additionally selected clinical risk factors are discussed.
Słowa kluczowe: witreoretinopatia proliferacyjna, morfologia, patofizjologia.
Key words: proliferative vitreoretinopathy, morphology, pathophysiology.

Witreoretinopatia proliferacyjna (PVR – ang. proliferative vitreoretinopathy) jest definiowana jako rozrost i obkurczanie się błon komórkowych w obrębie komory szklistej oraz na obu powierzchniach siatkówki, rozwijające się m.in. w przebiegu przedarciowego odwarstwienia siatkówki (1). Błony powstające na wewnętrznej powierzchni siatkówki określane są jako błony przedsiatkówkowe (ERM – ang. epiretinal membrane), proliferacja zaś zlokalizowane pomiędzy warstwą nabłonka barwnikowego a częścią nerwową siatkówki – jako błony podsiatkówkowe (SRM – ang. subretinal membrane). Rozwijające się błony wykazują właściwości kurczliwe, co prowadzi do postępującego odwarstwienia siatkówki (2). Ciężkie pooperacyjne PVR jest uważane za jedną z najczęstszych przyczyn późnych niepowodzeń leczenia, tj. następujących po wstępnym przyłożeniu siatkówki i jej odwarstwieniu po wypisaniu chorego do domu (3). Pierwsze proliferacje pojawiają się zwykle pomiędzy 4. a 6. tygodniem po operacji, objawiając się postępującym pogorszeniem ostrości wzroku. Ryzyko powstania PVR koreluje z liczbą przeprowadzonych zabiegów operacyjnych (3).

Obecnie stosowany podział PVR stanowi modyfikację podziału z 1983 roku, w którym wyróżniono cztery stopnie ciężkości proliferacji. Obecna wersja klasyfikacji obejmuje trzy stopnie z uwzględnieniem postaci przedniej i tylnej (4).

Poznanie budowy, jak również patofizjologii błon występujących w proliferacji witreoretinalnej stanowiło przedmiot badań naukowców już w latach siedemdziesiątych (5), a badania doświadczalne nad zdolnościami do metaplastji komórek nabłonka barwnikowego sięgają nawet lat sześćdziesiątych (6). Pojawianie się nowych technik badawczych umożliwia ciągle pogłębianie wiedzy na ten wciąż kryjący wiele pytań temat. Tymczasem choć budowa błon proliferacyjnych jest dość dobrze poznana i udokumentowana, to w polskim piśmiennictwie wydaje się brakować publikacji dotyczących tego zagadnienia.

Celem naszej pracy było omówienie wybranych zagadnień dotyczących morfologii i patofizjologii PVR.

Komórki nabłonka barwnikowego

W niezmienionej chorobowo gałce ocznej warstwa nabłonka barwnikowego przylega do blaszki podstawnej naczyniówki (błony Brucha). Ta najbardziej zewnętrzna warstwa siatkówki pełni między innymi funkcję zewnętrznej bariery krew – siatkówka. Odgrywa ją dzięki ścisłym połączeniom międzykomórkowym i aktywnej pompie metabolicznej podtrzymującej przepływ w kierunku *choriocapillaris* (7). Jednakże w pewnych stanach chorobowych, np. w przedarciowym odwarstwieniu siatkówki czy w urazie przenikającym, w wyniku miejscowego zgromadzenia czynników modyfikujących zachowanie komórek dochodzi do oddzielania się pojedynczych komórek barwnikowych od warstwy nabłonka barwnikowego. W obrębie powstających błon są one najliczniejszym komórkowym, stanowiąc podstawę formujących się błon (8). Według dostępnego piśmiennictwa migracja komórek nabłonka barwnikowego do komory ciała szklatego może przebiegać według kilku mechanizmów. Mogą one być uwalniane podczas przeprowadzania krioterapii, zwłaszcza w przypadkach, w których zachodzi konieczność jej powtórzenia (9). Komórki nabłonka barwnikowego mogą także przedostać się na powierzchnię siatkówki w trakcie formowania się pierwotnego otworu siatkówki lub w wyniku urazu przenikającego (10).

W obrębie ciała szklatego komórki nabłonka barwnikowego mogą ulegać przemianom morfologicznym, zyskując cechy komórek makrofagowych, a także fibroblastów (11). Przypominają one fibroblasty spotykane w skórze podczas procesu gojenia się ran. Co więcej, komórki o fenotypie fibroblastów syntetyzują w obrębie błon składniki macierzy występujące w gojących się ranach (10). Część komórek nabłonka barwnikowego w obrębie komory ciała szklatego pozostaje w niezmienionej postaci.

Wśród czynników mogących wpływać na tak liczne przemiany komórek nabłonka barwnikowego wymienia się między innymi ich ekspozycję na szklistkę (i zawarty w niej kolagen) (12), a także wiele innych substancji modelujących zachowanie komórek, np. czynnik wzrostu hepatocytów (HGF/SF – ang. he-

patocyte growth factor/ scatter factor), pod wpływem którego komórki nabłonka barwnikowego ulegają przemianom kształtu i zyskują zdolność migracji. Czynnikiem ten jest obecny w ciele szklistym zdrowych pacjentów, a także u pacjentów ze zmianami chorobowymi (np. z PVR). Stężenie powyższego czynnika wzrasta wraz z zaawansowaniem procesu chorobowego (13).

Komponent glejowy

W zdrowej siatkówce tkanka glejowa stanowi rusztowanie i odgrywa rolę w jej metabolizmie. Składa się ona z komórek Müllera, biegnących przez całą grubość siatkówki. Tworzą one także błonę graniczną wewnętrzną i zewnętrzną. W skład komponentu glejowego wchodzi także astroglej oraz glej okołonaczyniowy. Ponadto w siatkówce obecny jest mikroglej, który składa się z komórek spełniających funkcję fagocytów, uważanych za histocyty układu nerwowego.

Czynniki chemotaktyczne uwalniane przez wolne komórki nabłonka barwnikowego, a także płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF – ang. platelet derived growth factor), uwalniany przez płytki krwi zgrupowane w uszkodzonej siatkówce, oraz sam uraz mechaniczny stymulują komórki Müllera i astrocyty do proliferacji i formowania błon okołosiatkówkowych (14).

Dyskusyjna jest rola, którą odgrywają komórki glejowe w błonach powstających w wyniku proliferacji witroretinalnej. Według niektórych autorów komórki te tworzą jedynie warstwę błon, na którą pozostałe komórki migrują, proliferują i wytwarzają kolejne elementy błon, np. kolagen (15). W piśmiennictwie można jednak spotkać prace wskazujące na możliwość udziału komórek glejowych w procesach trakcyjnych, powodujących odwarstwienie siatkówki (16).

Kolagen

Kolagen typu II jest składnikiem prawidłowego zrębu ciała szklistego. Wykazano, że zręb błon występujących w PVR zbudowany jest głównie z kolagenów typu I, II i III, a w mniejszym stopniu z kolagenu typu IV (17), choć jego obecność w obrębie błon potwierdzana była także w późniejszych pracach badawczych (18). Kolagen typu I spotykany jest także w dojrzewających bliznach, kolagen zaś typu III we wczesnych etapach gojenia blizn. Może to wskazywać na podobieństwo pomiędzy błonami występującymi w PVR a procesami naprawczymi zachodzącymi w skórze (19). W pracach doświadczalnych potwierdzono, że komórki glejowe mogą wytwarzać kolagen zarówno *in vitro*, jak i w szkliste królików (19). Są jednak wątpliwości, czy mogą one także wytwarzać kolagen u człowieka. Być może jednak pewne typy kolagenu mogą być syntetyzowane przez te komórki w określonych warunkach (17). Dowiedzono, że komórki nabłonka barwnikowego i formy fibroblastyczne mogą wytwarzać kolagen typu I, III i IV (19).

Fibronektyna

Fibronektyna jest związkiem glikoproteinowym, który wzmacnia adhezję komórek zarówno do podłoża, jak i wzajemną. Podnosi się jej rolę w organizacji mikrofilamentowej białkowej struktury substancji podstawowej tkanki łącznej. Rozróżnia się fibronektynę związaną z powierzchnią fibroblastów (CPS – ang. cell surface protein) i fibronektynę występującą wolno w osoczu (ang. plasma fibronectin) (20).

Odgrywa ona ważną rolę w procesie gojenia ran (11). Zręb błon PVR zawiera fibronektynę (21). Częściowo pochodzi ona

z fibronektyny osoczowej, która dostaje się do szklistki i przestrzeni podsiatkówkowej w wyniku przerwania bariery krew – siatkówka, powstałej na skutek rozwoju proliferacji PVR (22). Udowodniono także, że ektopiczne komórki nabłonka barwnikowego oraz komórki glejowe wytwarzają fibronektynę. To uzyskiwanie przez powyższe komórki zdolności do produkcji fibronektyny poza miejscem ich fizjologicznego występowania tłumaczone jest m.in. pojawieniem się mediatorów zapalenia w obrębie szklistki i w płynie podsiatkówkowym w oczach pacjentów z PVR oraz obecnością czynników wydzielanych przez komórki zapalne obecne w błonach. Fibronektyna wytwarzana miejscowo może brać udział w procesie obkurczania błon okołosiatkówkowych (12).

Makrofagi

Wielu autorów potwierdza obecność makrofagów w obrębie błon PVR (11). Makrofagi występujące w błonach okołosiatkówkowych w przebiegu PVR pochodzą zarówno z monocytów krążących we krwi, jak i z transformacji komórek nabłonka barwnikowego do komórek o fenotypie makrofagów (10). Przedostają się one do komory ciała szklistego z krążenia naczyniówkowego w wyniku przerwania ciągłości bariery krew – siatkówka w miejscach proliferacji nabłonka barwnikowego. W obrębie błon nasiatkówkowych makrofagi pobudzają fibroplazję przez wydzielanie fibronektyny i leukotrienów, a także wpływają na proliferację komórkową (23). Prowadzono także badania nad obecnością subpopulacji makrofagów identyfikowanych przez marker charakteryzujący ostrą fazę zapalenia i fazę gojenia. Badania te wykazały, że makrofagi występujące podczas ostrych stanów zapalnych przeważają u pacjentów po przebytych urazie przebijającym, powodującym powstanie proliferacji witroretinalnej. Ilość tych „wczesnych” makrofagów korespondowała z zaawansowaniem procesu proliferacji. Nie stwierdzono natomiast ich obecności w PVR wikłającym przedarciove odwarstwienie siatkówki.

Limfocyty

Wielu autorów donosi o występowaniu komórek zapalnych w obrębie błon PVR i wskazuje na fakt, że proces zapalny może odgrywać doniosłą rolę w rozwoju tych błon (24). Wykrywano zarówno limfocyty CD4+, jak i CD8+, choć te ostatnie spotykane były w mniejszej liczbie przypadków. Nie znaleziono żadnej powtarzalnej korelacji pomiędzy rozmieszczeniem limfocytów T a obecnością komórek glejowych lub komórek nabłonka barwnikowego. Nie określono także żadnego związku pomiędzy składem nacieku zapalnego a czasem trwania proliferacji witroretinalnej (24). Wydaje się, że odpowiedź typu humoralnego nie odgrywa istotnej roli w patofizjologii błon okołosiatkówkowych, albowiem nie stwierdzono obecności limfocytów B lub depozytów dopełniacza i immunoglobulin w obrębie błon (24). Jednakże nie wszyscy autorzy zgadzają się z tym poglądem, stwierdzając w składzie usuniętych błon, a także w materiale biopsyjnym z witrektomii obecność zarówno immunoglobulin, depozytów dopełniacza, jak i nielicznych limfocytów B (25). Różnice pomiędzy otrzymanymi wynikami mogą być tłumaczone różną metodologią przeprowadzonych badań. Obecne w błonach okołosiatkówkowych limfocyty T wpływają na fibrogenezę, a także prawdopodobnie biorą udział w stymulacji proliferacji komórkowej w PVR (24). W żadnej z dostępnych prac nie stwierdzono występowania w błonach okołosiatkówkowych neutrofilów.

Podsumowanie

Pomimo dużego postępu w minionych latach w chirurgii witreoretinalnej PVR pozostaje wciąż jedną z głównych przyczyn niepowodzeń po wstępnie udanych operacjach przyłożenia siatkówki. Jednocześnie jedynym leczeniem tego niebezpiecznego powikłania pozostaje postępowanie operacyjne. Poznanie mechanizmów determinujących powstawanie błon PVR może stworzyć nowe możliwości leczenia, w tym leczenia zachowawczego. Możliwe, że wyeliminowanie poszczególnych komórek tworzących błony lub ingerencja w wydzielane przez nie mediatory mogą zahamować cały proces. Podobnie określenie czynników mogących predysponować do powstania tego groźnego powikłania pozwoliłoby na wyodrębnienie grup pacjentów podwyższonego ryzyka i stworzyłoby w przyszłości możliwość podjęcia działań prewencyjnych.

Według dostępnego piśmiennictwa do czynników predysponujących do rozwoju PVR należą m.in.: obecność przedoperacyjnego PVR, macular pucker (25), zabiegi kriokoagulacji przezręczarkowej, a zwłaszcza ich powtarzanie (8). Wśród innych czynników ryzyka rozwoju PVR wymienia się także obecność przedarcia olbrzymich i wylewów krwi do ciała szklistego (25).

Złożoność problemu powstawania i rozwoju błon PVR wymaga wciąż wielu badań. Należy mieć nadzieję, że w niezbyt odległej przyszłości pozwolą one na opracowanie skutecznych metod zapobiegania PVR i jego leczenia.

Piśmiennictwo:

1. The Retina Society Terminology Committee: *The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy*. Ophthalmology, 1983, 90, 121-125.
2. Hiscott P., Hagan S., Heathcote L., Sheridan C.M., Groenewald C.P., Gierson I., Wong D., Paraoan L.: *Pathobiology of epiretinal and subretinal membranes: possible roles for the matricellular proteins thrombospondin 1 and osteonectin (SPARC)*. Eye, 2002, 16, 393-403.
3. Kański J.: *Pooperacyjne powikłania witrektomii*. (W:) Odwarstwienie siatkówki. Pecold K. (red.), Urban & Partner, Wrocław, 1998, 173-176.
4. Machemer R., Aaberg T.M., Freeman H.M., Irvine A.R., Lean J.S., Michels R.M.: *An updated classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy*. Am. J. Ophthalmol., 1991, 112, 159-165.
5. Machemer R., Laqua H.: *Pigment epithelium proliferation in retinal detachment (massive periretinal proliferation)*. Am. J. Ophthalmol., 1975, 80, 1-23.
6. Frayer W.: *Reactivity of retinal pigment epithelium. An experimental and histopathological study*. Trans. Ophthalmol. Soc., 1966, 69, 586-592.
7. Niżankowska M.H.: *Choroby siatkówki*. (W:) Podstawy okulistyki. Volumed, Wrocław, 1993, 231-233.
8. Tabandeh H., Callejo S.A., Rosa R.H. Jr., Flynn H.W. Jr.: *Subretinal "napping ring" membrane in proliferative vitreoretinopathy*. Arch. Ophthalmol., 2000, 118, 1287-1289.
9. Singh A.K., Michels R.G., Glaser B.M.: *Scleral indentation following cryotherapy and repeat cryotherapy enhance release of viable retinal pigment epithelial cells*. Retina, 1986, 6, 176-178.
10. Hiscott P., Gierson I., McLeod D.: *Retinal pigment epithelial cells in epiretinal membranes: an immunohistochemical study*. Br. J. Ophthalmol., 1984, 68, 708-715.
11. Kampik A., Kenyon K.R., Michels R.G., Green W.R., de la Cruz Z.C.: *Epiretinal and vitreous membranes. Comparative study of 56 cases*. Arch. Ophthalmol., 1981, 99, 1445-1454.
12. Hiscott P., Waller H.A., Grierson I., Butler M.G., Scott D.L., Gregor Z., Morino I.: *Fibronectin synthesis in subretinal membranes of proliferative vitreoretinopathy*. Br. J. Ophthalmol., 1992, 76, 486-490.
13. Briggs M.C., Gierson I., Hiscott P., Hunt J.A.: *Active scatter factor (HGF/SF) in proliferative vitreoretinal disease*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 2000, 41, 3085-3094.
14. Harvey A.K., Roberge F., Hjelmeland L.M.: *Chemotaxis of rat retinal glia to growth factors found in repairing wounds*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1987, 28, 1092-1099.
15. Peters M.A., Burke J.M., Clowry M., Abrams G.W., Williams G.A.: *Development of traction retinal detachment following intravitreal injections of retinal Muller and pigment epithelial cells*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1986, 224, 554-563.
16. Laguna H., Machemer R.: *Glial cell proliferation in retinal detachment (massive periretinal proliferation)*. Am. J. Ophthalmol., 1975, 80, 602-618.
17. Jerdan J.A., Pepose J.S., Michels R.G. et al.: *Proliferative vitreoretinopathy membranes. An immunohistochemical study*. Ophthalmology, 1989, 96, 801-810.
18. Stodtler M., Mietz H., Wiedemann P., Heimann K.: *Immunohistochemistry of anterior proliferative vitreoretinopathy. Report of 11 cases*. Int. Ophthalmol., 1994-1995, 18, 323-328.
19. Morino I., Hiscott P., McKechnie N., Grierson I.: *Variation in epiretinal membrane components with clinical duration of the proliferative tissue*. Br. J. Ophthalmol., 1990, 74, 393-399.
20. Groniowski J., Kruś S.: *Komórkowe aspekty zaburzeń przemiany*. (W:) Podstawy patomorfologii. PZWL, Warszawa, 1991, 90-154.
21. Ohsato M., Shiga S., Kato H., Hayashi H., Oshima K.: *Immunohistochemical study of cellular fibronectin in preretinal membranes*. Retina, 1994, 14, 430-434.
22. Grisanti S., Heimann K., Wiedemann P.: *Origin of fibronectin in epiretinal membranes of proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy*. Br. J. Ophthalmol., 1994, 77, 238-242.
23. Esser P., Heimann K., Wiedemann P.: *Macrophages in proliferative vitreoretinopathy and proliferative diabetic retinopathy: differentiation of subpopulations*. Br. J. Ophthalmol., 1993, 77, 731-733.
24. Cowley M., Conwey B.P., Campochiaro P.A. et al.: *Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy*. Arch. Ophthalmol., 1989, 107, 1147-1151.
25. Bonnet M.: *Clinical factors predisposing to massive proliferative vitreoretinopathy in rhegmatogenous retinal detachment*. Ophthalmologica, 1984, 188, 148-152.

Praca wpłynęła do Redakcji 1.12.2003 r. (634).

Zakwalifikowano do druku 18.01.2006 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):
lek. med. Iwona Laudañska-Olszewska
Klinika Chorób Oczu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22
90-153 Łódź