

## PROLIFERACINĖS VITREORETINOPATIJOS PATOGENEZĖ IR GYDYMAS: AKTUALIJOS GERESNEI AKIŲ LIGŲ PRIEŽIŪRAI UŽTIKRINTI

Rūta Kinderytė<sup>1</sup>, Martynas Špečkauskas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas Medicinos akademijos Medicinos fakultetas,

<sup>2</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Medicinos fakulteto Akių ligų klinika

**Raktažodžiai:** proliferacinė vitreoretinopatija, regmatogeninė tinklainės atšoka, patogenezė, pars plana vitrektomija, odenos plombavimas, gydymo taktika.

### Santrauka

Proliferacinė vitreoretinopatija (PVR) - tai su tinklainės pigmentinio epitelio ląstelių proliferacija susijęs skaidulinių – ląstelių membranų, neturinčių kraujagyslių, augimas ir kontrakcija stiklakūnyje. Ji vystosi ne tik įvykus regmatogeninei tinklainės atšokai, kai pro tinklainės plyšį į stiklakūnį patenka atspalaidavusios tinklainės pigmentinio epitelio ląstelės, bet ir po tinklainės operacijos, kai atliekama didelės apimties tinklainės sutvirtinimas lazeriu ar kriokoaguliacija, po sunkių penetruojančių akių traumų. Tobulėjant tinklainės chirurgijai ši patologija tampa itin svarbi. Nepaisant efektyvaus pradinio gydymo ant tinklainės paviršiaus susiformuoja patloginės membranos, kurios traukia tinklainę ir pablogina regos funkcijas.

### Įvadas

Regmatogeninė tinklainės atšoka (RTA) – labiausiai paplitusi tinklainės patologija, kuriai reikia skubios pagalbos [1]. Ligos pradžia dažnai būna besimptomė ar pasireiškia nežymūs simptomai, būdingi ir kitoms akių ligoms: laisvai plaukiojančios drumstys, fotopsijos, nežymus regos pablogėjimas. Atšokai prasidėjus apatinėje tinklainės dalyje, pacientai gali nepastebėti jokių simptomų ilgą laiką, todėl liga diagnozuojama vėlai. RTA vos po kelių valandų nuo ligos pradžios komplikuojasi proliferacine vitreoretinopatija (PVR), kuri pagreitina ligos progresavimą ir apsunkina gydymą [2]. PVR - tai skaidulinių – ląstelių membranų, neturinčių kraujagyslių, augimas ir kontrakcija stiklakūnyje. Negydant ligos pažeista akis dažniausiai apanka, tačiau nepavėluotas chirurginis gydymas dažnai būna sėkmingas

ir išsaugo regą.

Žinios apie PVR vystymosi procesą būtinos ne tik gydytojams oftalmologams, bet ir kitų specialybių gydytojams, kurie gali susidurti su RTA sergančiais ligoniais, bendrosios praktikos slaugytojams, kurių pooperacinė slauga ypač svarbi gydymo rezultatams, bei mokslininkams, kurie gali atverti plačias farmakologinio gydymo galimybes.

**Straipsnyje apžvelgiami aktualių publikacijų duomenys** apie PVR patogenetinius mechanizmus, rizikos veiksnius, gydymą bei jo komplikacijas ir prevenciją.

### Tyrimo objektas ir metodas

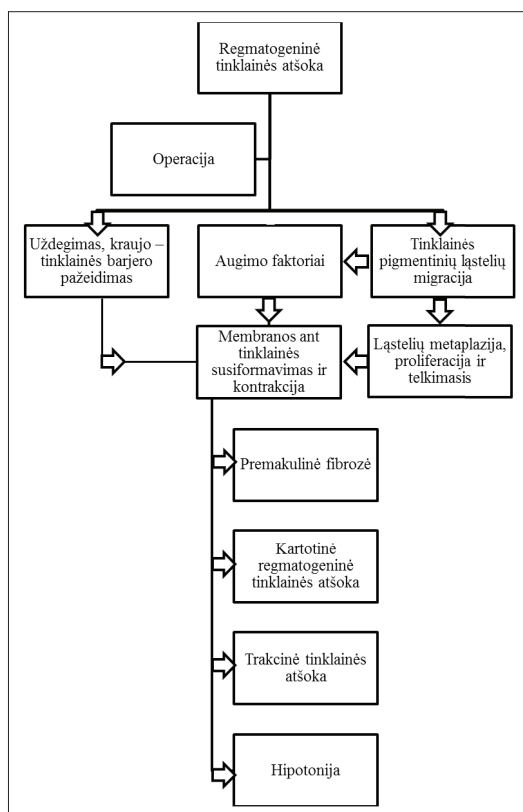
Atlikta mokslinės literatūros, išleistos 1984-2015 m. apžvalga ir sisteminė analizė. Anglų kalba publikuotų mokslinės literatūros šaltinių ieškota duomenų bazėse: PubMed, Cochrane, ScienceDirect, Medline, Medscape, Metapress. Naudoti raktiniai žodžiai: „proliferative vitreoretinopathy pathogenesis“, „pars plana vitrectomy“, „scleral buckling“, „rhegmatogenous retinal detachment“.

**Regmatogeninė tinklainės atšoka.** Priklausomai nuo skysčio kaupimosi mechanizmo, tinklainės atšoka gali būti klasifikuojama į trakcinę, eksudacinę ir regmatogeninę. Žodis *rhegma* kilęs iš graikų kalbos ir reiškia „plyšys“. RTA įvyksta, kai iš pakitusio stiklakūnio ertmės skystis pro tinklainės plyšį patenka tarp neurosensorinės tinklainės dalies ir tinklainės pigmentinio epitelio (TPE) [3].

Mity su bendraautorais atliko 1970 – 2009 metų epidemiologinių RTA tyrimų sisteminę apžvalgą ir apibendrinamas pateikė šios ligos dažnį: 6,3 – 17,9 atvejų per vienerius metus 100 000 gyventojų [4]. Didelė dalis visų RTA įvyksta trumparegiams. Aukšto laipsnio trumparegystė kartu su kitomis patologijomis (užpakaline stiklakūnio atšoka, tinklainės degeneracijomis ir pan.) didina šios ligos riziką [5]. Laiku pastebėjus ir lazerkoaguliantais atribojus periferinę tinklainės degeneraciją dažnai galima išvengti tinklainės atšokos ir išsaugoti regą [6].

RTA gydymas paprastai yra chirurginis – atliekamas odenos plombavimas (OP), pars plana vitrektomija (PPV) arba taikomi abu šie metodai [7]. Gydomo rezultatai priklauso nuo tinklainės atšokos trukmės ir lokalizacijos. Jei RTA diagnozuota anksti, prognozė paprastai yra gera. Tačiau operacija ne visais atvejais būna sėkminga ir daliai ligonių reikia kartotinės operacijos, pasirenkant agresyvesnę operacijos taktiką. Po RTA operacijų net 5,1 – 11,7 proc. atvejų pasireiškia išreikšta, grubi PVR [8].

**Proliferacinė vitreoretinopatija.** PVR tai su TPE ląstelių proliferacija susijęs skaidulinių – ląstelių membranų, neturinčių kraujagyslių, augimas ir kontrakcija stiklakūnyje. Dažniau PVR išsivysto po RTA operacijų, kai atliekama didelės apimties tinklainės sutvirtinimas (retinopexija) lazeriu ar kriokoaguliacija, o po sunkių penetruojančių akių traumų PVR išsivystymo rizika siekia net 40 – 60 proc. [9-10]. Šis procesas yra itin svarbus, nes augdamos membranos traukia tinklainę ir sukelia pasekmes: gali deformuoti geltonosios dėmės sritį (premakulinė fibrozė), atkelti tinklainės plyšio kraštus (pakartotinė RTA), įtempti tinklainę (trakcinė tinklainės atšoka) bei tempti krumplyną (hipotonija). PVR vystymosi schema pateikiama 1 pav.



1 pav. Proliferacinės vitreoretinopatijos patogenezė

Membranos, susiformavusios PVR metu, savo struktūroje turi ląstelių, kilusių iš tinklainės glijos (Miulerio ląstelių), TPE bei kolageno [11]. TPE ląstelių metaplazija, proliferacija, telkimasis bei glijos ląstelių proliferacija suformuoja ląstelių turinčią kolageno membraną, kuri padengia išorinį ir vidinį tinklainės paviršius, sukelia stiklakūnio kontrakciją ir traukdamasi kartu su tinklaine formuoja piltuvėlio formos tinklainės atšoką.

Ekspimentais nustatyta, kad TPE proliferaciją in vitro skatina TPE ląstelių, glijos ląstelių ir makrofagų kultūros, kurių gausu stiklakūnyje, ir subretininis skystis, susidaręs dėl tinklainės atšokos [12]. Už šių procesų vyksmą yra atsakingi augimo faktoriai. PVR membranų augimas yra panašus į žaizdų gijimą, kai fibroblastai sintetina trombocitų kilmės augimo faktorius ir skatina ląstelių proliferaciją [13]. TPE ląstelių kultūros gamina transformuojantį augimo faktorių-β (TAF-β), kuris skatina randėjimo procesą gyjant žaizdoms bei kolageno ir fibronektino sintezę [14-15].

Metaplazavusios TPE ląstelės tampa panašios į fibroblastus ir gali judėti pseudopodijomis, kurios prisitvirtina ar atsitraukia nuo tinklainės [16]. Prie tinklainės paviršiaus prisitvirtinę fibroblastai įsiterpia į stiklakūnį ir sukelia jo kontrakciją [17]. Glijos ląstelės nepasizymi stipriu kontraktiliniu efektu, tačiau suformuoja tvirtinimosi taškus fibroblastams ir taip perduoda jų traukimosi jėgą tinklainės audiniui [18]. Fibronektinas sukelia TPE ląstelių adheziją tarpusavyje ir su struktūriniais baltymais [19].

Šie procesai stebimi ir vystantis PVR po chirurginės operacijos. Operacijos metu atliekama lazerkoaguliacija ir kriokoaguliacija skatina tinklainės adheziją prie gyslainės, tačiau tuo pačiu ir uždegimą bei kraujo – tinklainės barjero pažeidimą [20]. Pažeidus minėtą barjerą fibronektinas kartu su trombocitų kilmės augimo faktoriumi patenka iš kraujo serumo į stiklakūnį [21]. Pats fibronektinas skatina kontrakcijos mechanizmą. Trombocitų kilmės augimo faktorius stimuliuoja metaplazavusių TPE ląstelių migraciją ir kontrakciją. Todėl PVR išsivysto dažniau, kai RTA metu įvyksta pakraujavimas [22]. Uždegimo procese aktyvuoti makrofagai taip pat gamina fibronektiną ir interleukiną-1, kurie skatina PVR progresavimą [23-24].

**Rizikos veiksniai.** PVR vystymuisi didelę reikšmę turi: afakija, stiklakūnio kraujosruva, chirurginės intervencijos, traumas, didelės apimties tinklainės atšoka, priešoperacinė arba pooperacinė gyslainės atšoka [25-27]. Lęšiuko, stiklakūnio ir krumplyno epitelio ataugų pažeidimas taip pat gali spartinti procesą [28]. Tačiau pagrindinis rizikos veiksnys – didelės apimties tinklainės atšoka ir sudėtinga jos operacija [29].

**Gydymas.** Auksinis RTA gydymo standartas yra chirurginė operacija. Operacijos tikslas – sumažinti tinklainės

trakciją ir blokuoti tinklainės plyšius. Trakcija sumažinama pašalinus pakitusį stiklakūnį ir PVR membranas nuo abiejų tinklainės paviršių. Plyšiai blokuojami išsiurbus subretininį skystį ir plyšio kraštus sutvirtinus lazerkoagulantais arba kriokoagulantais bei taikant tinklainės tamponadą besiplečiančiomis inertinėmis dujomis arba silikono aliejumi.

Operacijos metodą (OP ar PPV) pasirenka gydytojas, atsižvelgdamas į turimą įrangą, tinklainės būklę, bendrą ligonio būklę ir savo patirtį. Paprastai OP atliekamas esant neišryškėjusiai tinklainės trakcijai, kai tinklainės plyšiai aiškiai matomi ir yra srityje prieš ekvatorių. PPV atliekama esant labiau išryškėjusiai PVR, kai plyšių lokalizacija neaiški arba yra užpakaliniame poliuje [30]. Taip pat PPV yra vienintelis gydymo metodas po nepavykusio OP [31]. Sudėtingais atvejais atliekama kombinuota PPV ir OP operacija. Tyrimų rezultatai rodo, kad RTA chirurginiam gydymui taikant tik OP, anatominiai rezultatai mažiau sėkmingi negu atliekant PPV, atitinkamai 93,7 proc. ir 96,3 proc. [32].

Chirurginę operaciją palengvina sunkieji skysčiai (perfluorokarbonas), kurie išstumia po tinklainę esantį subretininį skystį, prispaudžia atšokusią tinklainę ir taip sumažina jos mobilumą bei grėsmę įstrigti sklerotomijoje ar vitrektomu netyčia sukelti jatrogeninius plyšius, operacija tampa saugesne, galima pašalinti daugiau stiklakūnio, pincetu nuimti PVR membranas ir sumažinti trakciją [33].

Atpalaiduojanti retinektomija yra taikoma, kai alternatyviais metodais nepavyksta sumažinti tinklainės trakcijos [34]. Nustatyta, kad praėjus 6 mėnesiams po operacijos su retinektomija 63 proc. atvejų buvo sėkmingi [35].

Atlikta silikono studija nenustatė operacijos rezultatų skirtumo tinklainės tamponadai naudojant silikono aliejų ar perfluoropropano ( $C_3F_8$ ) dujas [36]. Taikant tamponadą dujomis gali pasireikšti akies hipotonija [37]. Tamponados silikono aliejumi metu regos funkcijos iki potencialaus galutinio lygio neatsistato, apie galutinį gydymo rezultatą galima spėti tik po jo pašalinimo, nes tuomet rega dažnai pagerėja [38].

**Gydymo komplikacijos.** Kiekvienas PVR operacijos metodas yra siejamas su ypatinga rizika, nes tai yra grubi intervencija. Prieš operaciją turi būti įvertinamos galimos komplikacijos ir aptariamoms su pacientu. Didelės odenos plombos dažniau sukelia gyslainės eksudaciją, nes trikdo kraujo tekėjimą sūkurinėje venoje. Taip pat galima akies obuolio perforacija siūlės vietoje, stiprus kraujavimas iš gyslainės, žvairumas, dvejinimasis, akies refrakcijos sutrikimai. Gyslainės kraujavimas gali pažeisti geltonąją dėmę, sukelti glaukomą, regos sutrikimus, net ir aklumą. Dėl stiklakūnio ertmėje esančio dujų burbuliuko gali susiformuoti orinė katarakta, kuri yra linkusi regresuoti susirezorbus dujomis. Retais atvejais dujos sukelia stai-

gų akispūdžio pakilimą ir ragenos dekomensaciją [39].

Atpalaiduojanti retinektomija yra susijusi su PVR progresavimo rizika, hipotonija, silikono aliejaus arba sunkių skysčių patekimu po tinklainę. Silikono aliejus gali sukelti laikiną kataraktą, tačiau daug pavojingesnė komplikacija – antrinė glaukoma – įvyksta dėl silikono aliejaus migracijos į priekinę akies kamerą. Ilgesnį laiką pacientui gulint ant nugaros, silikono aliejus užkemša vyzdį, susiformuoja rainelės – lęšiuko blokas [38,40].

Kadangi silikono aliejus pablogina regos funkcijas ir gali sukelti komplikacijas, jis po saugaus laikotarpio turi būti pašalinamas. Tačiau jį pašalinus kyla kartotinės tinklainės atšokos tikimybė – praėjus 6 mėnesiams po silikono pašalinimo RTA kartojasi net 17,4 proc. atvejų [41].

Naudojant sunkiuosius skysčius, užsilikęs nedidelis jų kiekis yra toleruojamas, tačiau pacientas gali skųstis regos lauke plaukiojančiomis drumstėmis ir pablogėjusiu matymu. Jei skystis lokalizuojasi geltonosios dėmės srityje, gali pasireikšti skotoma.

**Prevencija.** Asaria su bendraautoriais rekomenduoja net tais RTA atvejais, kai nėra PVR, atlikti PPV, o ne OP siekiant sumažinti PVR riziką [42]. Kortikosteroidai per os gali sumažinti PVR vystymąsi ankstyvuju pooperaciniu laikotarpiu [43].

Siekiant suvaldyti PVR vystymąsi, susiduriama su problema – nėra pakankamai informacijos apie biologiškai aktyvius medžiagas, kurios stimuliuoja ląstelių proliferaciją ir PVR membranų formavimąsi. Taigi, šių medžiagų tyrimai yra reikšmingi, ieškant efektyvesnio PVR gydymo būdo ateityje.

## Literatūra

1. Walter P. et al. Rhegmatogenous Retinal Detachment—an Ophthalmologic Emergency. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014; 111: 12.
2. Khan MA. et al. Clinical management of proliferative vitreoretinopathy: an update. *Retina* 2015.
3. Kanski JJ. et al. *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 2015;698.
4. Mityr et al. The epidemiology of rhegmatogenous retinal detachment: geographical variation and clinical associations. *British Journal of Ophthalmology* 2010; 94:678-84.
5. Ryan S. *Retina*. 5th Edition 2014;1617
6. LuffAJ. et al. Management of retinal detachment: a guide for non-ophthalmologists. *British medical journal* 2008; 336:1235-40.
7. Sharma AV et al. Management of primary rhegmatogenous retinal detachment with inferior breaks. *British journal of ophthalmology* 2004; 88: 1372-75.
8. Charteris DG. et al. Proliferative vitreoretinopathy—developments in adjunctive treatment and retinal pathology. *Eye* 2002; 16: 369-74.

9. Feltgen N. et al. Rhegmatogenous Retinal Detachment—an Ophthalmologic Emergency. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014; 111: 12.
10. Morescalchi F. et al. Proliferative vitreoretinopathy after eye injuries: an overexpression of growth factors and cytokines leading to a retinal keloid. *Mediators of inflammation* 2013.
11. Feist JR. et al. Myofibroblast and extracellular matrix origins in proliferative vitreoretinopathy. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2014; 252: 347-57.
12. Cheung YH. et al. Inhibition of anomalous retinal pigment epithelial cell activities, an in vitro study for the effects of 5-fluorouracil and Agaricus bisporus lectin. Diss. The University of Hong Kong 2012.
13. Sadaka A. et al. Proliferative vitreoretinopathy: current and emerging treatments. *Clinical ophthalmology* 2012; 6: 1325.
14. Penn JW. et al. The role of the TGF- $\beta$  family in wound healing, burns and scarring: a review. *International journal of burns and trauma* 2012; 2: 18.
15. Yokoyama K et al. The PI3K/Akt pathway mediates the expression of type I collagen induced by TGF- $\beta$ 2 in human retinal pigment epithelial cells. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2012; 250: 15-23.
16. Parapuram SK. et al. Differential Effects of TGF $\beta$  and vitreous on the transformation of retinal pigment epithelial cells. *Investigative ophthalmology and visual science* 2009; 50: 5965-74.
17. Ma J. et al. Regulation of cell-mediated collagen gel contraction in human retinal pigment epithelium cells by vascular endothelial growth factor compared with transforming growth factor- $\beta$ 2. *Clinical & experimental ophthalmology* 2012; 40: e76-e86.
18. Hiscott PS. et al. Retinal and epiretinal glia--an immunohistochemical study. *British journal of ophthalmology* 1984; 68: 698-707.
19. Ma J. et al. Regulation of cell-mediated collagen gel contraction in human retinal pigment epithelium cells by vascular endothelial growth factor compared with transforming growth factor- $\beta$ 2. *Clinical & experimental ophthalmology* 2012; 40: e76-e86.
20. Burke JM. Cell interactions in proliferative vitreoretinopathy: do growth factors play a role? In: Heimann K, Wiedemann P, eds. *Proliferative vitreoretinopathy*. Heidelberg: Kaden, 1989:80-7.
21. Davis JT. et al. Müller cell expression of genes implicated in proliferative vitreoretinopathy is influenced by substrate elastic modulus. *Investigative ophthalmology & visual science* 2012; 53: 3014-3019.
22. Kazlauskas A. et al. Recent developments in our understanding of how platelet-derived growth factor (PDGF) and its receptors contribute to proliferative vitreoretinopathy. *Experimental eye research* 2010; 90: 376-381.
23. Atay S. et al. Human Trophoblast-Derived Exosomal Fibronectin Induces Pro-Inflammatory Il-1 $\beta$  Production by Macrophages. *American Journal of Reproductive Immunology* 2011: 259-69.
24. Kimura K. et al. Inhibition by female sex hormones of collagen gel contraction mediated by retinal pigment epithelial cells. *Investigative ophthalmology & visual science* 2014; 55: 2621-2630.
25. Storey P. et al. Pars plana vitrectomy and scleral buckle versus pars plana vitrectomy alone for patients with rhegmatogenous retinal detachment at high risk for proliferative vitreoretinopathy. *Retina* 2014; 34: 1945-1951.
26. Feng K. et al. Risk factors, anatomical, and visual outcomes of injured eyes with proliferative vitreoretinopathy: eye injury vitrectomy study. *Retina* 2013; 8: 1512-18.
27. Reibaldi M. et al. Rhegmatogenous retinal detachment with a high risk of proliferative vitreoretinopathy treated with episcleral surgery and an intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant. *Case reports in ophthalmology* 2013;4: 79-83.
28. Puodžiuvienė E. *Sunkių akių traumų ypatumai ir regos reabilitacijos įvertinimas*. Daktaro dis. biomed. mokslai: medicina 2008.
29. Reibaldi M. et al. Rhegmatogenous retinal detachment with a high risk of proliferative vitreoretinopathy treated with episcleral surgery and an intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant. *Case reports in ophthalmology* 2013; 4: 79-83.
30. Schwartz SG. et al. Pars plana vitrectomy for primary rhegmatogenous retinal detachment. *Clinical ophthalmology*. 2008; 2: 57.
31. Sudhalkar A. Scleral buckling surgery using multiple radial buckles: A valid option?. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2014.
32. Kobashi H. et al. Scleral Buckling and Pars Plana Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment: An Analysis of 542 Eyes. *Current eye research* 2013; 39: 204-11.
33. Tasman W. et al. *Duane's Ophthalmology Solution*. 2007 ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
34. Shalaby KA. et al. Relaxing retinotomies and retinectomies in the management of retinal detachment with severe proliferative vitreoretinopathy (PVR). *Clinical ophthalmology* 2010; 4: 1107.
35. Zenoni S. et al. The combined use of heavy and light silicone oil in the treatment of complicated retinal detachment with 360° retinal breaks: tamponade effect or filling effect. *Ann Acad Med Singapore* 2012; 41: 440-43.
36. Schwartz SG. et al. Tamponade in surgery for retinal detachment associated with proliferative vitreoretinopathy. *New search for studies and content updated* 2014.
37. Akçay BİS et al. Outcomes of 23-gauge pars plana vitrectomy in vitreoretinal diseases. *Clinical ophthalmology* 2011; 5: 1771.
38. Duan A. et al. Complications after heavy silicone oil tamponade in complicated retinal detachment. *Retina* 2011;31: 547-52.
39. Yanoff M. et al. *Ophthalmology*. 3rd edition. 2009; 1528.
40. Pavlidis M. et al. Iridolenticular block in heavy silicone oil tamponade. *Retina* 2010; 30: 516-20.
41. Falkner CI. et al. Outcome after silicone oil removal. *British journal of ophthalmology* 2001; 85:1324-27.

42. Asaria RHY et al. How to predict proliferative vitreoretinopathy: A prospective study. *Ophthalmology* 2001; 108: 1184-86.
43. Koerner F. et al. Systemic corticosteroids reduce the risk of cellophane membranes after retinal detachment surgery: a prospective randomized placebo-controlled double-blind clinical trial. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2012; 250: 981-987.

**PATHOGENESIS AND TREATMENT OF  
PROLIFERATIVE VITREORETINOPATHY: AN UPDATE  
FOR BETTER EYE HEALTH MANAGEMENT**

**R. Kinderytė, M. Špečkauskas**

Key words: proliferative vitreoretinopathy, rhegmatogenous retinal detachment, pathogenesis, pars plana vitrectomy, scleral buckling, treatment strategy.

Summary

Proliferative vitreoretinopathy (PVR) is defined as retinal pigment epithelium proliferation associated growth and contraction of avascular fibrous – cellular membranes within the vitreous

body. It develops after rhegmatogenous retinal detachment, when liberated cells of retinal pigment epithelium gain access through retinal tear to vitreous body, or after serious retinal surgery, in which extensive retinopexy by lasering or cryotherapy is performed, or in cases of serious penetrating eye injuries. While retinal surgery is improving PVR gains more importance. Despite effective initial treatment pathological membranes progress on surface of the retina, that causes its traction and deterioration of visual functions.

This paper reviews data from latest publications about PVR pathogenic mechanisms, risk factors, treatment and its complications, as well as prevention.

Correspondence to: kinderruta@gmail.com

Gauta 2015-03-01