

(06)

# Przeciwciała przeciwiśiatkówkowe (PPS) w surowicy chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) przed przezręczniczą termoterapią (TTT) oraz po przezręczniczej termoterapii (TTT) łączonej z iniekcją octanu triamcinolonu pod tylną pochewkę Tenona (sTTA)

*Serum antiretinal antibodies (ARA) in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD) treated with transpupillary thermotherapy (TTT) alone and with transpupillary thermotherapy (TTT) combined with injection of triamcinolone acetonide (sTTA) under posterior Tenon's capsule*

Agnieszka Kubicka-Trzaska<sup>1</sup>, Joanna Wilańska<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Z Katedry Okulistyki Kliniki Okulistyki i Onkologii Okulistycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie  
Kierownik: dr hab. n. med. Bożena Romanowska-Dixon

<sup>2</sup> Z Zakładu Biologii Molekularnej i Genetyki Klinicznej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Marek Sanak

## Summary:

**Purpose:** To assess serum level changes of antiretinal antibodies (ARA) in patients with exudative age-related macular degeneration (AMD), treated with transpupillary thermotherapy (TTT) alone and with TTT combined with injection of triamcinolone acetonide (sTTA) under posterior Tenon's capsule and to compare the efficacy of TTT and TTT + sTTA. The purpose of the study was also to estimate if serum ARA may act as the biomarker of AMD.

**Material and methods:** This prospective study comprised 46 patients (46 eyes) with exudative AMD. Patients were assigned into: group I (n = 24) received TTT alone and group II (n = 20) received TTT with sTTA. Follow-up was at 3, 6, 9 and 12 months, when best-corrected visual acuity (BCVA), Amsler grid-test, intraocular pressure (IOP), fluorescein angiography (FA) and central retinal thickness (CRT) by optical coherence tomography (OCT) were assessed. In all patients serum ARA was determined using indirect immunofluorescence (IIF) method on normal monkey retina as antigens substrate and FITC – labelled goat's anti-human IgA, G, M serum as the secondary antibody.

**Results:** Baseline serum ARA titres in group I ranged from 1: 40 to 1: 5120 and in group II – 1: 40 to 1: 1280 (p = 0.1). In control group serum ARA was present in 46.4% of sera in titres from 1: 10 to 1: 40. These differences were statistically significant (p < 0.001). Nine fluorescence patterns of ARA were detected by IIF method in both groups of AMD patients, while control sera showed only three types of reaction. Statistically significant correlation was found between CNV size, CRT and serum ARA titres in both groups of patients (p < 0.01). In a follow-up period decreasing serum ARA titres were noted, specially for subjects treated with combined therapy, however it was not statistically significant at 3, 6 and 9 months while achieved significance (p < 0.01) at month 12. BCVA improvement or stabilization was observed in 64 % of eyes in group I and in 75% – in group II (p = 0.1). No leakage on FA was found in 66.7% and 70% of cases, in group I and II, respectively (p = 0.01). CRT reduction was observed in 50% (group I) and in 70% (group II) of eyes (p = 0.01) at month 12.

**Conclusions:** Our preliminary observations indicate that serum ARA changes may reflect the activity of CNV in a course of AMD and may act as the biomarker of treatment efficacy. The use of sTTA in conjunction with TTT for CNV in AMD showed a tendency towards lower serum ARA titres and better functional results after treatment as compared with eyes treated with TTT alone.

**Słowa kluczowe:** zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, przeciwciała przeciwiśiatkówkowe.

**Key words:** age-related macular degeneration, antiretinal antibodies.

Zaawansowana postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (age-related macular degeneration – AMD) jest uważana za główną przyczynę utraty widzenia centralnego u osób

powyżej 65. roku życia w krajach zachodnich (1). Pomimo prowadzonych badań klinicznych i doświadczalnych patogenesez AMD pozostaje wciąż niejasna. Do rozwoju choroby przyczyniają

się cztery powiązane ze sobą procesy: lipofuscynogenezy, druzogenezy, lokalnego procesu zapalnego i neowaskularyzacji (2). W każdym z tych zjawisk centralną rolę odgrywa komórka nabłonka barwnikowego siatkówki (RPE), której uszkodzenie stanowi wczesny i główny etap rozwoju AMD (3,4). Sugeruje się, że ważną rolę w rozwoju AMD odgrywa układ odpornościowy. Obecnie dominuje pogląd, że nadreaktywność układu dopełniacza może stanowić zasadniczy mechanizm inicjujący i podtrzymujący rozwój AMD (4). Mobilizacja układu immunologicznego w kompleksie tkankowym, fotoreceptory – RPE – błona Brucha – choriokapilary, wiąże się z napływem, kumulacją i aktywacją komórek zapalnych w przestrzeni podsiatkówkowej (2-4). Lokalny proces zapalny i aktywacja układu dopełniacza są czynnikami spustowymi dla druzogenezy, zmian zwyrodnieniowych w komórkach RPE i fotoreceptorów oraz fragmentacji błony Brucha, co sprzyja procesowi neowaskularyzacji naczyńkowej (choroidal neovascularization – CNV) (3,4). Kolejnym zjawiskiem sugerującym zaangażowanie mechanizmów immunologicznych w patogenezę AMD jest występowanie w surowicy chorych przeciwciał przeciwsiatkówkowych (PPS) (5-9). Rola tych przeciwciał nie jest do końca znana. Uważa się, że nie muszą one być bezpośrednio związane z etiopatogenezą AMD, a ich obecność jest wyrazem niespecyficznego odpowiedzi na uszkodzenie siatkówki. Nie można jednak wykluczyć, że PPS występujące w surowicy chorych z druzami oraz z wysiękową postacią AMD odgrywają kluczową rolę w patogenezie i w progresji zmian zwyrodnieniowych w płamce (5-7). Przeprowadzone przez Chepepanoff i wsp. badania kliniczne oraz nasze własne obserwacje wykazały brak obecności lub obecność niskich mian PPS w surowicy chorych z wczesnym stadium AMD (druzy i/ lub przegrupowania barwnikowe) i ze zmianami bliznowatymi w płamce, podczas gdy u chorych z aktywną CNV stwierdzono wysokie miana tych przeciwciał w porównaniu do grupy kontrolnej (8,9). Zaobserwowano także, że pojawienie się w surowicy PPS lub wzrost ich miana mogą zwiastować szybką progresję AMD (9).

Obecnie leczenie wysiękowej postaci AMD obejmuje doświadczone iniekcje preparatów anti-VEGF oraz terapię fotodynamiczną (photodynamic therapy – PDT) z zastosowaniem wertenporfiry (10). Jednak pomimo częstego zastosowania tych metod leczenia AMD przezreniczna termoterapia (transpupillary thermotherapy – TTT), głównie ze względów ekonomicznych, pozostaje metodą z wyboru w leczeniu niektórych przypadków wysiękowej postaci AMD z wyjściowo niską ostrością wzroku, niekwalifikujących się ani do PDT, ani do terapii anti-VEGF (11-13). Znaczna większość chorych z AMD kierowanych do naszej kliniki prezentuje bardzo zaawansowaną postać AMD, nierzadko na granicy bliznowacenia CNV z bardzo niską funkcją oka. W wielu tych przypadkach stanowi jedyną metodę leczenia dającą szansę na zachowanie resztkowego widzenia centralnego.

W ostatnim czasie w leczeniu wysiękowej postaci AMD coraz większe zainteresowanie wzbudzają terapie złożone łączące leczenie objawowe z przyczynowym, które polega odpowiednio na zamknięciu patologicznych naczyń za pomocą laseroterapii i na jednoczesnym zahamowaniu reakcji zapalnych i procesu neoangiogenezy (14,15). Od dawna znane są przeciwzapalne i antyangiogenne właściwości octanu triamcinolonu – steroidu, który jest często stosowany w leczeniu zapalenia błony naczyniowej i obrzęku siatkówki.

## Cel

Celem pracy jest ocena zachowania się miana PPS w surowicy chorych z wysiękową postacią AMD przed TTT i po TTT oraz po terapii łączonej TTT wraz z iniekcją triamcinolonu pod tylną pochewkę Tenona (TTT + sTTA) w okresie 12-miesięcznej obserwacji, porównanie skuteczności obu tych metod leczenia oraz wykazanie, czy PPS mogą być biomarkerem skuteczności leczenia zmian zwyrodnieniowych w płamce w przebiegu AMD.

## Materiał i metodyka

Badaniami objęto 44 chorych w wieku od 55 lat do 82 lat (średnia wieku 72,1 roku) z zaawansowanym stadium wysiękowej postaci AMD. Chorzy zostali przydzieleni do jednej z dwóch grup w zależności od zastosowanej metody leczenia. Grupę I (n = 24) tworzyli chorzy, u których wykonano TTT, grupę II (n = 20) – chorzy, u których zastosowano terapię złożoną, TTT + sTTA. O wyborze metody leczenia decydował pacjent po wcześniejszym zapoznaniu się z ryzykiem i korzyściami, jakie niosą ze sobą obie metody, oraz po wyrażeniu pisemnej zgody na zaproponowane leczenie. Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie.

U wszystkich chorych przeprowadzono rutynowe badanie okulistyczne obejmujące ocenę najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (best corrected visual acuity – BCVA), test Amslera, angiografię fluoresceinową, optyczną koherentną tomografię (OCT) siatkówki i w niektórych przypadkach angiografię indocyjaninową. Obecność PPS w surowicy oznaczano metodą immunofluorescencji pośredniej (indirect immunofluorescence – IIF) za pomocą mrożonych skrawków prawidłowej siatkówki małpiej oraz koziej surowicy antyglobulinowej (anti-human IgG, IgA, IgM) związanej z fluoresceiną (Euroimmun AG, Niemcy) jako wtórnego przeciwciała. Krew do badania pobierano z żyły łokciowej, a surowicę po odwirowaniu (3000 obrotów/ s, czas = 10 min) przechowywano w temperaturze -80°C do czasu wykonania badania. Test IIF wykonywano zgodnie z podaną przez producenta procedurą. Po rozmrożeniu badane surowice przygotowywano do badania w seryjnych rozcieńczeniach 1: 10, 1: 20, 1: 40, 1: 80 itd. Grupę kontrolną tworzyło 28 chorych operowanych w naszej klinice z powodu zaćmy starczej (18 mężczyzn i 10 kobiet) w wieku od 54 lat do 81 lat (średnia wieku 68,4 roku). U żadnej z tych osób nie stwierdzono zmian zwyrodnieniowych w płamce.

We wszystkich przypadkach TTT została przeprowadzona za pomocą lasera diodowego o długości fali 810 nm (IRIS Medical Instruments, Mountain View, Kalifornia, USA). Wielkość wiązki lasera (od 1,2 mm do 4,5 mm) ustalana była na podstawie największego liniowego wymiaru CNV uzyskanego w obrazie angiografii fluoresceinowej lub indocyjaninowej, powiększonego o 1000  $\mu$ m. Moc lasera była określana na podstawie mocy ogniska testowego niepowodującego żadnej zauważalnej reakcji na powierzchni siatkówki. Czas naświetlania dla każdego ogniska był stały – 60 sekund. W przypadku, gdy wielkość CNV przewyższała średnicę największego piętna lasera (4,5 mm), najpierw naświetleniu poddawano część centralną zmiany za pomocą największego piętna lasera, a następnie część obwodową mniejszymi, niepokrywającymi się ogniskami.

W grupie chorych, u których zastosowano terapię złożoną, po przeprowadzeniu TTT wykonywano iniekcję 40 mg/ml acetonidu triamcinolonu (Kenalog 40, Bristol-Myers Squibb) pod tylną

pochewkę Tenona. Spojówkę znieczulano Alcaine (Alcon), podając ją trzykrotnie w odstępach co 1 minutę kroplę leku do worka spojówkowego. Następnie w kwadrancie skroniowym górnym pod górną powiekę umieszczano na 5 minut paleczkę z watą nasączoną środkiem znieczulającym. Za pomocą strzykawki 2 ml i igły 25G, wkłuwając się w kwadrancie skroniowym górnym, podawano 1 ml steroidu. Po zakończonej iniekcji przeprowadzono badanie dna oka za pomocą oftalmoskopii pośredniej.

Uzyskane wyniki leczenia oceniano według porównania z badaniami kontrolnymi, które obejmowały wszystkie parametry badania wyjściowego i które przeprowadzono w 3., 6., 9. oraz 12. miesiącu po zastosowanym leczeniu. Podczas każdej wizyty kontrolnej pobierano około 3-5 ml krwi w celu oznaczenia poziomu w surowicy PPS.

Utrzymujący się przeciek w obrębie CNV lub pojawienie się nowego miejsca przecieku uwidocznionego w angiografii fluoresceinowej i/ lub wzrost grubości centralnej siatkówki (central retinal thickness – CRT) i/ lub pogorszenie się BCVA o 1 linię wg skali Snellena w badaniu kontrolnym stanowiły kryterium kwalifikacji chorego do powtórnego zabiegu TTT lub TTT + sTTA.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą testu Fishera i U Manna-Whitneya. Zależności, dla których wartość p wynosiła < 0,01, uznawano za znamienne statystycznie.

### Wyniki

Wyjściowa BCVA u chorych w grupie I wahała się od 0,03 do 0,05, w grupie II – 0,02 do 0,05 (p = 0,4). Na podstawie angiografii fluoresceinowej ukrytą postać CNV rozpoznano w 62,5% oczu chorych w grupie I oraz w 65% oczu chorych w grupie II, w pozostałych oczach, odpowiednio 37,5% i 35%, badanie wykazało klasyczną lub minimalnie klasyczną postać CNV (p = 0,2). Średnia wielkość CNV w oczach chorych w grupie I wynosiła 4120 μm, w grupie II – 4355 μm (p = 0,5). W oczach towarzyszących chorych w grupie I tarczowatą bli-

zną stwierdzono w 21 oczach, a zanik geograficzny w 3 przypadkach. U chorych w grupie II zmiany bliznowate wykazano w 16 oczach towarzyszących – w 4 odnotowano zmiany zanikowe w plamce. Wyjściowa CRT u chorych w grupie I wynosiła średnio 425,32 μm, w grupie II – 466,47 μm (p = 0,5).

W okresie obserwacji poprawę ostrości wzroku lub jej stabilizację odnotowano w 64% oczu chorych w grupie I oraz w 75% w grupie II (p = 0,1). Pogorszenie ostrości wzroku stwierdzono w 36% przypadków w grupie I oraz w 25% w grupie II (p = 0,1). W ostatnim badaniu kontrolnym brak przecieku w angiografii fluoresceinowej wykazano w 66,7% oczu i 70% oczu, odpowiednio w grupach I i II (p = 0,1). Zmniejszenie się CRT widoczne w badaniu OCT odnotowano odpowiednio w 50% oczu oraz w 70% oczu (p = 0,05). W większości były to przypadki z ukrytą postacią CNV. Uzyskane różnice między dwiema grupami chorych dotyczące BCVA, redukcji przecieku z CNV widocznego w angiografii fluoresceinowej oraz zmniejszenia się CRT widocznego w obrazie OCT po zastosowanym leczeniu nie były istotne statystycznie, jednakże stwierdzono tendencję do występowania lepszych wyników funkcjonalnych oraz anatomicznych w grupie chorych, u których zastosowano terapię skojarzoną.

Przed leczeniem metodą immunofluorescencji pośredniej wykazano w surowicy wszystkich chorych obecność PPS. W grupie I miana PPS w surowicy wahały się od 1: 40 do 1: 5120, w grupie II – od 1: 40 do 1: 1280 (p = 0,1). W grupie kontrolnej PPS występowały w 46,4% badanych surowic, w mianach od 1: 10 do 1: 40. W obu grupach chorych obserwowano dziewięć typów świecenia PPS. W grupie I w 62,5% oraz w grupie II w 75% badanych surowic stwierdzono więcej niż jeden typ fluorescencji, to znaczy autoprzeciwciała wykazywały swoistość względem więcej niż jednej grupy komórek, podczas gdy w pozostałych przypadkach wykazano obecność tylko jednego typu przeciwciał. Najczęściej w surowicy chorych obu grup występo-

Typy świecenia PPS identyfikowane metodą IIF/ Fluorescence patterns of ARA detected by IIF	Liczba chorych (%) w grupie I/ No. of patients in group I (%)	Liczba chorych (%) w grupie II/ No. of patients in group II (%)
Fluorescencja czopków/ Fluorescence of cones	5 (20,8%)	2 (10%)
Fuorescencja pręcików/ Fluorescence of rods	6 (25%)	8 (40%)
Fluorescencja czopków i pręcików/ Fluorescence of cones and rods	3 (12,5%)	4 (20%)
Fluorescencja pręcików i cytoplazmy warstw jądrzastych/ Fluorescence of rods and cytoplasm of nuclear layers	4 (16,7%)	3 (15%)
Fluorescencja jąder obu warstw jądrzastych/ Fluorescence of both nuclear layers	5 (20,8%)	2 (10%)
Fluorescencja pręcików i jąder obu warstw jądrzastych/ Fluorescence of rods and both nuclear layers	7 (29,1%)	8 (40%)
Fluorescencja warstwy włókien nerwowych/ Fluorescence of nerve fibres	4 (16,7%)	3 (15%)
Fluorescencja pręcików, jąder obu warstw jądrzastych oraz warstwy włókien nerwowych/ Fluorescence of rods, both nuclear layers and nerve fibres layer	12 (50%)	9 (45%)
Fluorescencja komórek zwojowych/ Fluorescence of ganglion cells	2 (12,5%)	1 (5%)

Tab. I. Typy świecenia przeciwciał przeciwiświatkowych (PPS) identyfikowane metodą immunofluorescencji pośredniej (IIF) w surowicy chorych w obu grupach.

Tab. I. Fluorescence patterns of antiretinal antibodies (ARA) detected by indirect immunofluorescence method (IIF) in serum of both group of patients.

Typy świecenia PPS identyfikowane metodą IIF/ Fluorescence patterns of ARA detected by IIF method	Liczba kontroli (%)/ Number of controls (%)
Fluorescencja pręcików/ Fluorescence of rods	3 (10,7%)
Fluorescencja jąder obu warstw jądrzastych/ Fluorescence of both nuclear layers	6 (21,4%)
Fluorescencja pręcików i jąder obu warstw jądrzastych/ Fluorescence of rods and both nuclear layers	4 (14,3%)
Brak fluorescencji/ No fluorescence	15 (53,6%)

**Tab. II.** Typy świecenia przeciwciał przeciwiświatkówkowych (PPS) identyfikowane metodą immunofluorescencji pośredniej (IIF) w surowicach kontrolnych.

**Tab. II.** Fluorescence patterns of antiretinal antibodies (ARA) detected by indirect immunofluorescence method (IIF) in control sera.

wały PPS reagujące z pręcikami, jądrami obu warstw jądrzastych oraz warstwą włókien nerwowych. Najczęściej natomiast obserwowano świecenie komórek zwojowych siatkówki. Szczegółowe zestawienie typów świecenia PPS oznaczanych metodą IIF w badanych grupach chorych przedstawiono w tabeli I.

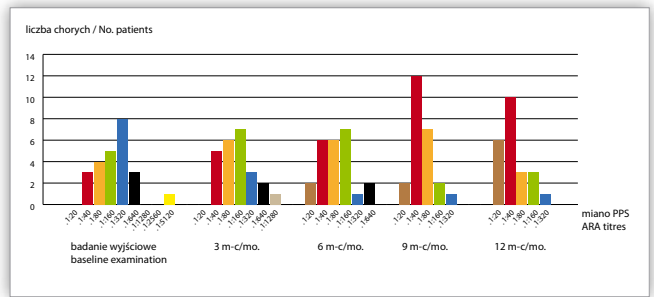
U chorych w grupie kontrolnej zaobserwowano trzy typy świecenia – obecność fluorescencji na poziomie samych pręcików, pręcików i jąder obu warstw jądrzastych lub tylko w obrębie jąder obu warstw jądrzastych siatkówki (tab. II).

W okresie prowadzonej obserwacji liczba przeprowadzonych terapii w grupie I wynosiła 1-3 (średnio 1,6), w grupie II – 1-2 (średnio 1,2).

W badanych grupach chorych odnotowano istotną statystycznie różnicę między mianem PPS w surowicy chorych na AMD a mianem PPS w surowicy osób w grupie kontrolnej ( $p < 0,001$ ).

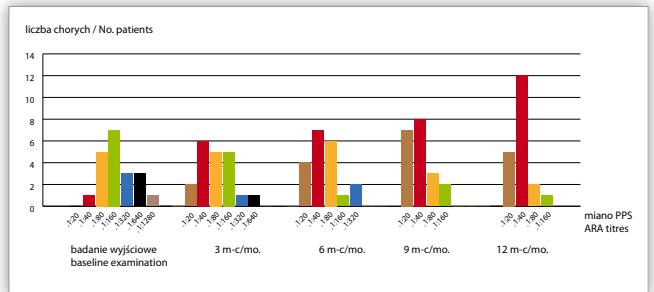
W 12-miesięcznej obserwacji wykazano istotną statystycznie zależność między aktywnością zmian zwyrodnieniowych w plamce (średnica CNV w angiografii fluoresceinowej, CRT w OCT) a mianem PPS w surowicy chorych w obu grupach ( $p < 0,01$ ). Odnotowano także istnienie tendencji do obniżania się miana PPS w surowicy, co można było obserwować podczas kolejnych badań kontrolnych, przy czym zjawisko to było wyraźniej zaznaczone u chorych, u których przeprowadzono leczenie skojarzone (grupa II). W badanych grupach zauważono, że obniżanie się miana PPS towarzyszyło regresji CNV widocznej w angiografii fluoresceinowej i/ lub w OCT, natomiast nieznaczny wzrost miana PPS był związany z pojawieniem się nowego przecieku i/ lub ze wzrostem grubości plamki. W 3., 6. i 9. miesiącu obserwacji różnice w mianach PPS w surowicy między grupami I i II nie były istotne statystycznie, natomiast w ostatnim badaniu kontrolnym różnice w rozkładzie mian PPS w surowicy w grupach I i II osiągnęły poziom istotności  $p < 0,01$ . Szczegółowe zmiany miana PPS w surowicy chorych w obu grupach zaobserwowane w kolejnych badaniach kontrolnych przedstawiono na rycinach 1 i 2.

W okresie prowadzonych badań kontrolnych u chorych, u których przeprowadzono terapię łączoną, poza przejściowymi wyższymi ciśnieniami wewnątrzgałkowego – w 3 przypadkach – oraz progresją już wcześniej istniejących zaćmień w soczewce



**Ryc. 1.** Zmiany miana przeciwciał przeciwiświatkówkowych (PPS) w surowicy chorych w grupie I w 12-miesięcznej obserwacji.

**Fig. 1.** Serum antiretinal antibodies (ARA) titres changes in group I in a follow-up in 12 months period.



**Ryc. 2.** Zmiany miana przeciwciał przeciwiświatkówkowych (PPS) w surowicy chorych w grupie II w 12-miesięcznej obserwacji.

**Fig. 2.** Serum antiretinal antibodies (ARA) titres changes in group II in a follow-up in 12 months period.

– w 2 przypadkach – nie odnotowano innych objawów ubocznych. W grupie chorych leczonych samą TTT nie odnotowano żadnych objawów ubocznych związanych z leczeniem zmian zwyrodnieniowych w plamce.

### Omówienie

W ostatnich kilku latach coraz częściej podkreśla się znaczenie zaburzeń immunologicznych oraz udziału miejscowego zapalenia w patogenezie AMD. Już we wczesnych stadiach choroby w obrębie druz stwierdza się występowanie komórek układu odpornościowego (4). Badania histopatologiczne gałek ocznych z zaawansowaną wysiękową postacią AMD wykazały obecność komórek zapalnych w obrębie kompleksu CNV (16). Ponadto odnotowano istnienie zależności między ilością VEGF (vascular endothelial growth factor), najważniejszej cytokiny biorącej udział w procesie angiogenezy, a liczbą komórek zapalnych w CNV (17). Uważa się, że lokalna reakcja zapalna w przebiegu AMD ma charakter przewlekły i prowadzi do mobilizacji mechanizmów obronnych, lecz nie na tyle, aby skutecznie zahamować toczący się proces (2).

Wyniki badań doświadczalnych i klinicznych wykazały, że steroidy, w tym acetonid triamcinolonu, mogą skutecznie hamować CNV (18). Acetonid triamcinolonu ma korzystny wpływ na ostrość wzroku oraz zmniejszenie się obrzęku centralnej siatkówki w oczach z AMD, ponadto cechuje się dobrą skutecznością w leczeniu drobnotorbielowatego obrzęku plamki, cukrzycowego obrzęku plamki i zapaleń błony naczyniowej (19). Prace porównujące efekt terapeutyczny iniekcji triamcinolonu dożylnego z okołogłokowymi dowiodły porównywalnej skuteczności obydwu dróg podania tego leku, aczkolwiek istnieją publikacje, które wskazują na większą skuteczność iniekcji

doszkliskowych (20,21). Doszkliskowe iniekcje triamcinolonu są jednak obciążone ryzykiem wystąpienia poważnego powikłania, którym jest zapalenie wnętrza gałki ocznej i którego nie obserwuje się w przypadku okołogałkowego podania leku (19-21). Biorąc pod uwagę właściwości tego steroidu oraz mając na względzie współczesne poglądy na etiopatogenezę AMD, podjęliśmy próbę zastosowania mniej inwazyjnych okołogałkowych iniekcji triamcinolonu w połączeniu z TTT. Takie postępowanie daje także możliwość zastosowania tej metody leczenia w warunkach ambulatoryjnych.

Wyniki przeprowadzonych badań wykazały, że u chorych z wysiękową postacią AMD leczonych TTT w skojarzeniu z sTTA BCVA oczu była lepsza w porównaniu z BCVA oczu, w leczeniu których zastosowano tylko TTT. Różnica ta nie była jednak istotna statystycznie. W surowicy wszystkich chorych wykazano obecność PPS, które metodą IIF dały dziewięć typów świecenia. Penfold i wsp. wykazali, że u chorych z AMD występuje pięć typów PPS skierowanych przeciwko astrocytom, komórkom zwojowym, komórkom fotoreceptorowym, warstwie włókien nerwowych oraz rozlany wzór immunofluorescencji obejmujący wszystkie warstwy siatkówki (7). Badana grupa chorych obejmowała osoby z początkowymi zmianami zwyrodnieniowymi (druzy i przegrupowania barwnikowe w plamce), z zanikiem geograficznym oraz tarczowatą blizną. Wśród badanych nie było przypadków z czynną CNV. Penfold i wsp. wykazali także, że większość surowic daje jeden typ świecenia w teście IIF (7). Nasze spostrzeżenia są inne, znacznie częściej badane surowice chorych na AMD wykazywały więcej niż jeden typ fluorescencji. Patel i wsp. wykazali obecność PPS w 82,2% przypadków z CNV (5). Autorzy najczęściej obserwowali reakcję w obu warstwach jądrazystych oraz w warstwie komórek zwojowych siatkówki. Różnice w zidentyfikowanych PPS zaobserwowanych przez Penfolda i Patela oraz przedstawionych w naszym materiale klinicznym mogą m.in. wynikać z odmiennej charakterystyki chorych objętych badaniami.

W literaturze nie znaleziono publikacji na temat zastosowania TTT w skojarzeniu z sTTA w leczeniu AMD. Brak jest również danych o obserwacjach zachowania się PPS w surowicy chorych na AMD przed zastosowanym leczeniem i po nim. W naszym materiale klinicznym w grupie chorych, u których zastosowano terapię łączoną, stwierdzono niższe miana PPS w surowicy po przeprowadzonym leczeniu aniżeli w grupie chorych leczonych tylko TTT. Zjawisko to może być związane z przeciwzapalną i antyangiogenną aktywnością triamcinolonu, który wpływa korzystnie nie tylko na regresję CNV, ale w znacznym stopniu redukuje odczyn zapalny towarzyszący zabiegom laseroterapii siatkówki (18,22-23). Jednocześnie odnotowano, że u chorych, u których zastosowano terapię skojarzoną, liczba przeprowadzonych zabiegów była niższa niż u chorych leczonych tylko TTT, co jest zgodne z doniesieniami innych autorów na temat lepszej skuteczności terapii łączonej (14,15). W badanych grupach chorych odnotowano tendencję do nieznacznego wzrostu miana PPS w przypadku pojawienia się nowego przebiegu widocznego w badaniu angiografii fluoresceinowej i/ lub wzrostu grubości plamki w OCT. Zjawisko to jeszcze raz może odzwierciedlać istnienie pewnych zależności między kliniczną aktywnością CNV a lokalnymi reakcjami zapalnymi przebiegającymi na poziomie kompleksu tkankowego fotoreceptory – RPE – błona Brucha – choriokapilary (4).

Uzyskane wyniki badań wskazują, że ocena zachowania się miana PPS w surowicy chorych na AMD może odzwierciedlać aktywność zmian zwyrodnieniowych w plamce i może być cennym narzędziem w monitorowaniu skuteczności leczenia. Według porównania sposobów leczenia zastosowanie iniekcji steroidu pod tylną pochewkę Tenona w połączeniu z TTT w leczeniu CNV wykazało istnienie tendencji do występowania niższych mian PPS w surowicy oraz lepszych wyników funkcjonalnych niż po leczeniu tylko TTT. Jednak ze względu na niewielką liczbę chorych objętych badaniami przedstawiane wyniki należy traktować jako wstępne.

#### Piśmiennictwo:

1. Klein R, Peto T, Bird A, Vennerw Kirk MR: *The epidemiology of age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol 2004, 137, 486-495.
2. Nowak JZ: *Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem a układ odpornościowy: ile immunologii jest w AMD?* Mag Lek Okul 2009, 3(2), 102-114.
3. Machalińska A, Karczewicz D: *Rola układu dopełniacza w patogenezie AMD*. Klin Oczna 2009, 10-12, 384-387.
4. Donoso LA, Vrabec T, Kuivaniemi H: *The role of complement Factor H in age-related macular degeneration: a review*. Surv Ophthalmol 2010, 55(3), 227-246.
5. Patel N, Ohbayashi M, Nugent AK, Ramchand K, Toda M, Chau KY, Bunce C, Bird AC, Ono SJ, Chong V: *Circulating anti-retinal antibodies as immune markers in age-related macular degeneration*. Immunology 2005, 115, 422-430.
6. Joachim S, Bruns K, Lackner KJ, Pfeiffer N, Grus FH: *Analysis of IgG antibody patterns against retinal antigens and antibodies to alpha-crystallin, GFAP, and alpha enolase in sera of patients with "wet" age-related macular degeneration*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2007, 245, 619-626.
7. Penfold PL, Provis JM, Furby JH et al.: *Autoantibodies to retinal astrocytes associated with age-related macular degeneration*. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1990, 228, 270-274.
8. Cherepanoff S, Mitchel P, Wang JJ, Gillies MC: *Retinal autoantibody profile in early age-related macular degeneration: preliminary findings from the Blue Mountains Eye Study*. Clin Exp Ophthalmol 2006, 34, 590-595.
9. Kubicka-Trząska A, Wilańska J: *Występowanie przeciwciał przeciwiświatkówek (PPS) w surowicy chorych z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) – obserwacje wstępne*. Przegląd Lekarski 2009, 66(11), 944-947.
10. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R: *Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration*. Retina 2006, 26(8), 859-870.
11. Algvere PV, Libert C, Lindgarde G, Seregard S: *Transpupillary thermotherapy of predominantly occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with 12 months follow-up*. Acta Ophthalmol Scand 2003, 81, 110-117.
12. Newsom RB, McAllister JC, Saeed M, El-Ghonemy K, Mc Hugh JDA: *Results 28 months following transpupillary thermotherapy for classic and occult choroidal neovascularization in patients with age-related macular degeneration*. Ophthalmic Surg Lasers Imaging 2005, 36, 94-102.
13. Kubicka-Trząska A, Starzyka M, Ortyl E, Górnica-Bednarz A, Karaska-Basta I: *Przeźrenicza termoterapia w leczeniu wysiękowej*

- postaci zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem. *Klin Oczna* 2007, 109, 142-145.
14. Rechtman E, Danis RP, Pratt LM, Harris A: *Intravitreal triamcinolone with photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. *Br J Ophthalmol* 2004, 88, 344-347.
  15. Agurto-Rivera R, Diaz-Rubio J, Torres-Bernal L, Macky TA, Collina-Luquez J, Papa-Oliva G, Jager RD, Martinez-Jardon S, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H: *Intravitreal triamcinolone with transpupillary therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age related macular degeneration. A randomized controlled pilot study [ISRCTN74123635]*. *BMC Ophthalmol* 2005, 25, 27-31.
  16. Dastgheib K, Green WR: *Granulomatous reaction to Bruch's membrane in age-related macular degeneration*. *Arch Ophthalmol* 1994, 112, 813-818.
  17. Kvant A, Alverer PV, Berglin L, Seregard S: *Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996, 37, 1929-1934.
  18. Ciulla TA, Criswell MH, Danis RP, Hill TE: *Intravitreal triamcinolone acetonide inhibits choroidal neovascularization in laser-treated rat model*. *Arch Ophthalmol* 2001, 119, 399-404.
  19. Jermak CM, Dellacrose JT, Heffez J, Peyman GA: *Triamcinolone acetonide in ocular therapeutics*. *Surv Ophthalmol* 2007, 52, 503-522.
  20. Cardillo JA, Melo LA Jr, Costa RA, Skaf M, Belfort R Jr, Souza-Filho AA, Farah ME, Kuppermann BD: *Comparison of intravitreal versus posterior sub-Tenon's capsule injection of triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema*. *Ophthalmology* 2005, 112, 1557-1563.
  21. Bonini-Filho MA, Jorge R, Barbosa JC, Calucci D, Cardillo JA, Costa RA: *Intravitreal injection versus sub-Tenon's infusion of triamcinolone acetonide for refractory diabetic macular edema: a randomized clinical trial*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005, 46, 3845-384.
  22. Mizuno S, Nishiwaki A, Morita H, Miyake T, Ogura Y: *Effects of periocular administration of triamcinolone acetonide on leukocyte-endothelium interactions in the ischemic retina*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007, 48, 2831-2836.
  23. Ebrahim Q, Minamoto A, Hoppe G, Anand-Apte B, Sears JE: *Triamcinolone acetonide inhibits IL-6- and VEGF-induced angiogenesis downstream of the IL-6 and VEGF receptors*. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006, 47, 4935-4941.

Praca wpłynęła do Redakcji 22.03.2010 r. (1234)  
Zakwalifikowano do druku 22.12.2010 r.

**Adres do korespondencji (Reprint requests to):**  
dr n. med. Agnieszka Kubicka-Trzaska  
ul. Lea 244/7  
30-133 Kraków  
email: akubicka@onet.pl

**Polskie Towarzystwo Okulistyczne**  
**e-mail: pto@pto.com.pl**