

(41)

Poziom przeciwciał przeciwsiatkówkowych w surowicy chorych na endogenne zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej w okresie 12-miesięcznej obserwacji

Serum antiretinal antibodies titres in patients with endogenous posterior uveitis in 12 months follow-up period

Agnieszka Kubicka-Trzaska

Z Katedry i Kliniki Okulistyki Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego
Kierownik: prof. dr hab. n. med. Maria Starzycka

Summary: Purpose: To evaluate changes of serum antiretinal antibodies titres (ARA) in patients with idiopathic posterior uveitis in 12 months follow-up period.

Material and methods: 50 patients (29 women and 21 men) in age 15-70 yrs with endogenous posterior uveitis were examined. In all cases serum ARA titres were determined by indirect immunofluorescence test on normal monkey retina as a substrate and FITC-labelled anti-human IgA, IgG, IgM serum (Euroimmun – Niemcy). ARA were scored in active stage of the disease and 1, 3, 6, 12 months after the immunosuppressive therapy was started.

Results: Before treatment in active stage of the disease, the ARA were present in serum of 40 patients (80%). The range of serum ARA titres was 1: 10 to 1: 320. In 10 patients (20%) the serum ARA levels were not detectable. In the last control the ARA were detected in sera of 20% of patients in titres 1: 10 to 1: 40.

Conclusions: 1. The presence of ARA in serum of 80% patients with active endogenous posterior uveitis indicates their involvement in the etiopathogenesis of this disease. 2. The assessment of serum ARA in patients with idiopathic posterior can act as an indicator of immunosuppressive therapy efficacy. 3. Serum ARA analysis is not a specific diagnostic test for endogenous posterior uveitis because ARA can be present in serum of patients with other ocular disorders.

Słowa kluczowe: przeciwciała przeciwsiatkówkowe, immunofluorescencja pośrednia, endogenne zapalenie błony naczyniowej.

Key words: antiretinal antibodies, indirect immunofluorescence, endogenous uveitis.

Badania surowicy chorych na endogenne zapalenie błony naczyniowej wykazują nieswoiste zaburzenia układu immunologicznego, niewyjaśniane w sposób jednoznaczny patomechanizmu tego schorzenia (21,25,30,35). Podobnie niejasna jest rola organo-swoistych przeciwciał przeciwsiatkówkowych, których udział w patomechanizmie autoimmunologicznych zapaleń błony naczyniowej jest również przedmiotem wielu dyskusji (10,12,19,23). Wiadomo natomiast, że siatkówka zawiera tkankowo-swoiste antygeny, które mogą w określonych warunkach indukować autoimmunologiczne zapalenie błony naczyniowej.

W ostatnich latach nastąpił wyraźny rozwój badań nad zachowaniem się przeciwciał przeciwsiatkówkowych w różnych autoimmunologicznych schorzeniach oka (24,26,27,33). Zdaniem niektórych autorów przeciwciała przeciwsiatkówkowe są ważnym czynnikiem w patomechanizmie odpowiedzi immunologicznej oka, a tym samym – czynnikiem biorącym udział w etiopatogenezie endogennych zapaleń błony naczyniowej (7,8,30). Według innych te auto-przeciwciała pełnią funkcję regulacyjną i odgrywają prawdopodobnie rolę czynnika chroniącego przed autoagresją w stosunku do

ocznych antygenów (15). Nie wiadomo też, czy stanowią one pierwotną przyczynę choroby, czy pojawiają się wtórnie jako wynik uszkodzenia tkanek oka w przebiegu odczynów zapalnych (32).

Celem pracy jest ocena poziomu oraz określenie dynamiki zmian miana przeciwciał przeciwsiatkówkowych (PPS) w surowicy chorych na endogenne zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej przed leczeniem immunosupresyjnym oraz w trakcie tego leczenia w okresie 12-miesięcznej obserwacji.

Materiał i metodyka

Badaniami objęto 50 chorych (69 oczu) z idiopatycznym zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej. Wśród badanych było 21 mężczyzn (42%) w wieku 15-70 lat (średnia wieku – 32 lata) oraz 29 kobiet (58%) w wieku 16-66 lat (średnia wieku – 37,7 roku). W 31 przypadkach (62%) choroba dotyczyła jednego oka, a u 19 osób (38%) stwierdzono proces obustronny. Choroba wystąpiła po raz pierwszy u 12 chorych, u pozostałych miała charakter nawrotowy, w tym u 17 odnotowano drugi rzut choroby, u 10 trzeci rzut, a w 11

przypadkach stwierdzono więcej niż trzy nawroty zapalenia naczyńówki. Nasilenie procesu zapalnego oceniano na podstawie standardowego systemu oceny zapalenia błony naczyniowej opracowanego przez BenEzrę i wsp. w 1992 roku (3). Wybrano trzy kryteria tego systemu w celu określenia zaawansowania zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej oka: ostrość wzroku w dal i z bliska, stopień zmętnienia ciała szklistego z oceną liczby komórek zapalnych oraz obecność patologicznych zmian zapalnych w dnie oka.

We wszystkich przypadkach zastosowano leczenie doustnymi steroidami (Encorton) według schematu opracowanego przez okulistów ze Szpitala św. Tomasza i Moorfields w Londynie (16,22). Okres trwania sterydoterapii wynosił minimum 8 miesięcy. Encorton odstawiano po uzyskaniu co najmniej 3-miesięcznego okresu remisji zapalenia błony naczyniowej. W przypadku nieskuteczności doustnych steroidów i braku kontroli nad procesem zapalnym przy prowadzonej monoterapii – po 6 tygodniach od rozpoczęcia leczenia Encortonem u 3 chorych włączano dodatkowy lek immunosupresyjny – Azathioprynę (tabl. á 50 mg). W 5 przypadkach dodatkową immunosupresję wprowadzano z powodu nawrotu choroby lub zaostrzenia objawów zapalnych przy redukcji dawki Encortonu, wracając jednocześnie do jego dawki wyjściowej. U 2 chorych wystąpienie posterydowych objawów ubocznych było także przyczyną włączenia Azathiopryny, co umożliwiło całkowite wycofanie się z prednisolonu. Leczenie Azathiopryną prowadzono wg schematu przedstawionego w publikacjach Lightmana (22) oraz Greenwooda i wsp. (14).

Miano przeciwciał przeciwiatakówkowych (PPS) w surowicy oznaczano metodą immunofluorescencji pośredniej z zastosowaniem mrożonych skrawków prawidłowej siatkówki małpiej oraz koziej surowicy antyglobulinowej (anti-human IgG, IgA, IgM) związanej z fluoresceiną (firmy Euroimmun – Niemcy). Przeciwciała przeciwiatakówkowe badano w czynnym stadium choroby przed włączeniem ogólnego leczenia immunosupresyjnego oraz po upływie 1, 3, 6 i 12 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Wyniki

W czynnym stadium idiopatycznego zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej u 40 chorych (80%) przed włączeniem leczenia ogólnego stwierdzono w surowicy obecność przeciwciał przeciwiatakówkowych (PPS). Miano przeciwciał przeciwiatakówkowych (PPS) wahało się od 1: 10 do 1: 320. W 10 przypadkach (20%) podczas pierwszego badania oraz w trakcie kolejnych kontroli wynik testu w kierunku obecności PPS wypadł ujemnie. Po pierwszym miesiącu leczenia obniżenie poziomu PPS w surowicy wystąpiło u 31 chorych, tj. w 77,5% przypadków z dodatnimi mianami PPS w badaniu wyjściowym. Spadek miana PPS o jedno rozcieńczenie stwierdzono u 19 (47,5%) osób, o dwa – u 11 (27,5%) chorych, a w 1 przypadku (2,5%) miano PPS obniżyło się trzykrotnie w porównaniu z poprzednim badaniem. U 5 spośród 31 osób miano PPS spadło do zera. U 9 (22,5%) chorych natomiast miano PPS w surowicy utrzymywało się na stałym poziomie w porównaniu z wynikiem uzyskanym przed leczeniem.

W drugiej kontroli (3 miesiące obserwacji) miano PPS obniżyło się u 19 chorych (54,3%), w tym u 7 osób spadło do zera. U 14 chorych (40%) zmniejszenie się poziomu PPS w surowicy miało wielkość jednego miana, a u 5 (14,3%) poziom ten obniżył się o dwa miana.

W 14 (40%) przypadkach poziom PPS pozostał niezmienny, a u 2 (5,7%) osób odnotowano wzrost poziomu PPS o jedno rozcieńczenie.

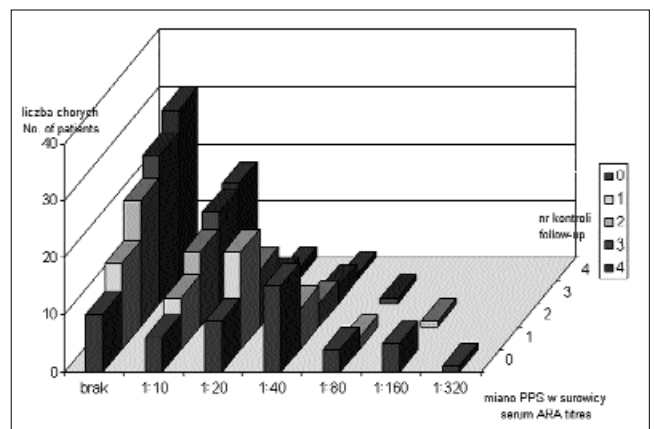
Po sześciu miesiącach poziom PPS w surowicy obniżył się u 15 chorych (51,7%), w 12 (41,4%) przypadkach o jedno miano, o dwa miana u 2 osób (6,9%) i o cztery miana w 1 przypadku (3,4%). W okresie tym całkowity brak PPS w surowicy stwierdzono u kolejnych 4 chorych. W 10 przypadkach (34,5%) poziom PPS w surowicy nie uległ zmianie w porównaniu z poprzednią kontrolą. U 4 chorych (13,7%) odnotowano wzrost miana PPS o 1 do 3 rozcieńczeń, w tym u jednej osoby z brakiem PPS w poprzednim badaniu.

W ostatnim, czwartym badaniu kontrolnym, przeprowadzonym w 12. miesiącu od rozpoczęcia terapii, miano PPS obniżyło się u kolejnych 8 chorych (33,3%), w tym w 4 przypadkach spadło do zera. U 16 osób (66,7%) poziom PPS w surowicy nie zmienił się w porównaniu z poprzednim badaniem. W kontroli tej stwierdzono ostatecznie brak PPS w surowicy u 30 osób (60%), w tym u 10 chorych, u których były one ujemne podczas całego okresu obserwacji. W 17 przypadkach (34%) miano PPS utrzymało się na poziomie 1: 10, u 2 chorych (4%) na poziomie 1: 20 i tylko w 1 przypadku (2%) stwierdzono miano 1: 40.

W okresie 12-miesięcznej obserwacji tylko u 1 chorego (2%) stwierdzono stały, niezmienny poziom PPS w surowicy, wynoszący 1:20.

Zmiany miana PPS w surowicy w kolejnych kontrolach przedstawiono na ryc. 1.

Na podstawie przeprowadzonej obserwacji można zauważyć wyraźne obniżanie się poziomu PPS w surowicy osób z endogennym zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej. Już w pierwszym miesiącu od włączenia leczenia immunosupresyjnego pojawia się istotny statystycznie spadek miana PPS ($p < 0,006$), jak również w tym okresie obserwuje się największą dynamikę obniżania się



Ryc. 1. Poziom przeciwciał przeciwiatakówkowych (PPS) w surowicy chorych na endogenne zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej w okresie 12-miesięcznej obserwacji.

Fig. 1. Serum antiretinal antibodies (ARA) titres in patients with endogenous posterior uveitis in 12 months follow-up period.

poziomu PPS w surowicy. W kolejnych badaniach kontrolnych dynamika ta wyraźnie się zmniejszała. W trzecim miesiącu od rozpoczęcia leczenia miano PPS w surowicy w dwóch ostatnich badaniach kontrolnych dynamika obniżania się poziomu PPS w surowicy była najmniejsza, a poziom PPS zmniejszał się średnio o 54%.

Miano PPS w surowicy w 12. miesiącu obserwacji w grupie chorych leczonych Encortonem i Azathiopryną nie różniło się od miana PPS chorych zażywających tylko steroidy. Trudno jest wyodrębnić

i ocenić dynamikę zmiany PPS u osób z dodatkową immunosupresją ze względu na różny czas włączenia Azathiopryny (od 2. do 6. miesiąca od pierwszego badania) oraz na niedużą liczebność tej grupy pacjentów (10 przypadków).

Badanie poziomu PPS w surowicy kontrolnej wykazało brak tych przeciwciał w 78% surowic. W 11 (22%) surowicach stwierdzono obecność przeciwciał przeciwsiatkówkowych w mianie 1: 10.

Omówienie

Znane jest zjawisko występowania w surowicy osób zdrowych pewnych autooprzeciwciał, niebędących wskaźnikiem procesów autoimmunologicznych (29,37). Yadin i wsp. (37) stwierdzili u około 12% zdrowych kobiet obecność różnych tzw. naturalnych autooprzeciwciał w surowicy krwi. Naturalnie pojawiające się autooprzeciwciała przeciwsiatkówkowe (PPS), opisane m. in. przez Mamarila i wsp. (23), mogą pełnić funkcję ochronną, „wyłapując” uveitogenne antygeny, zanim zostaną one rozpoznane i pobudzą układ immunologiczny. W przypadku inwazji zbyt dużego „ładunku” antygenów dochodzi do zachwiania stanu równowagi i rozwoju zapalenia błony naczyniowej oka. Nieco inne stanowisko prezentują Dumond i wsp. (8), którzy uważają, że pojawiające się w surowicy zdrowych osób PPS są potencjalnie agresywne w stosunku do ocznych antygenów, a ich „uśpiona aktywność” jest modulowana i hamowana przez antyidiotypowe przeciwciała.

W określonych warunkach, zależnych od wielu czynników, ludzkie autooprzeciwciała „uciekają” spod kontroli mechanizmów autoregulacji i mogą bezpośrednio być patogenne (8,29). Znane są liczne choroby autoimmunizacyjne, w których autooprzeciwciała skierowane przeciwko narządowo-swoistym i narządowo-nieswoistym antygenom tkankowym są odpowiedzialne za uszkodzenie określonego narządu (4,29,31). Na tej podstawie można przypuszczać, że PPS niezależnie od rodzaju pełnionej funkcji – protektora czy agresora – biorą prawdopodobnie udział w etiopatogenezie niektórych zapaleń błony naczyniowej oka. Nie wszyscy jednak zgadzają się z tą opinią. Thirkill, powołując się na badania Reida (32), uważa, że przeciwciała przeciwsiatkówkowe nie są bezpośrednio związane z patomechanizmem choroby, ale stanowią epifenomen stymulowany uszkodzeniem tkanek oka o zupełnie innej etiologii, np. w przebiegu infekcji wirusowej lub bakteryjnej. Należy również wspomnieć o pojawianiu się w surowicy przeciwciał przeciwko różnym antygenom siatkówkowym w 6-21% przypadków tocznia rumieniowatego układowego oraz innych chorób systemowych bez zajęcia narządu wzroku (7,19,28). Nie można jednak wykluczyć, iż obecność PPS w surowicy tych chorych może wyprzedzać wystąpienie objawów ocznych. Według Forrestera i wsp. (11) PPS pojawiają się z taką samą częstotliwością oraz w podobnych mianach w surowicy osób zdrowych i osób chorych na zapalenie błony naczyniowej oka. Mamaril, Lopez i Noche (23), stosując metodę ELISA, stwierdzili obecność przeciwciał przeciwko antygenowi S aż u 87% zdrowych ochotników, a średnia absorbancja ich surowic była wyższa w porównaniu z grupą osób chorych. W innych pracach natomiast PPS były wykrywane w surowicach kontrolnych w niższych mianach aniżeli u chorych z zapaleniem błony naczyniowej (1: 5, 1: 10) i ze znacznie mniejszą częstością, wahającą się według różnych autorów od 2% do 37% (5,10,14,20,25,36) lub też w ogóle nie stwierdzano ich obecności (6). W badanym materiale w 22% kontrolnych surowic stwierdzono obecność PPS, co nie odbiega od danych przedstawionych w większości publikacji (12,19,23).

Podobnie jak w przypadku osób zdrowych, w różnych postaciach zapalenia błony naczyniowej częstość występowania PPS w surowicy jest różna. Ponadto opisywane są różne metody ich badania. Większość publikacji dotyczy zachowania się PPS w surowicy osób z zapaleniem współczulnym, oczną postacią niektórych chorób pasożytniczych oraz z zapaleniami błony naczyniowej towarzyszącymi chorobie Behçeta, zespołowi Vogt-Koyanagi-Harada czy młodzieńczemu zapaleniu stawów (1,5,6,13,17,36). W badaniach Chana i wsp. (6) obecność PPS w surowicy, mierzonych metodą pośredniej immunoperoksydacji, wykazano u 66% chorych z chorobą Behçeta, u 75% chorych ze współczulnym zapaleniem błony naczyniowej oraz we wszystkich przypadkach zespołu VKH, a miana PPS wahały się w granicach od 1: 5 do 1: 40. Należy jednak zaznaczyć, że badania te przeprowadzono w pojedynczych przypadkach. Chan, Nussenblatt i wsp. (5) w grupie 12 osób z oczną postacią onchocerkozy, stosując technikę pośredniej immunoperoksydacji, znaleźli PPS w surowicy 58% chorych. Obecność PPS w przebiegu ocznej onchocerkozy przedstawił także Van der Lelij i wsp. (34). Z kolei Abrahams i Gregorson (1) oraz Whittle i wsp. (36) w teście pośredniej immunofluorescencji odnotowali częste występowanie tych przeciwciał u chorych z nawracającym zapaleniem błony naczyniowej w przebiegu infekcji *Toxoplasma gondii*. Powszechnie wiadomo, że w przypadku ocznej toksoplazmozy pierwotne zmiany polegają na zapaleniu wewnętrznych warstw siatkówki, a reakcję zapalną obserwowaną w naczyniówce, tęczęwce uważa się za odczyn immunologiczny, w którym mogą brać udział przeciwciała przeciwsiatkówkowe (9,18,36).

Znacznie mniej liczne są doniesienia o obecności PPS w surowicy chorych na endogenne zapalenia błony naczyniowej oka. Murray (25) odnotował w teście immunofluorescencji pośredniej obecność PPS tylko w 2% przypadków zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej o nieustalonej etiologii. Częściej natomiast pojawiały się one w surowicy chorych z zapaleniem obejmującym całą błonę naczyniową (*panuveitis*), a poziomy PPS w badanych grupach chorych nie przekraczały miana 1: 50. Alonso i wsp. (2) stwierdzili występowanie PPS aż u 40% chorych z zapaleniem błony naczyniowej. Podobne dane prezentują Dumonde i wsp. (8), którzy w teście pośredniej immunofluorescencji stwierdzili obecność PPS w surowicy 49% chorych z izolowaną postacią idiopatycznego zapalenia tylnego odcinka błony naczyniowej i naczyń siatkówki. Zbliżone wyniki badań uzyskali Ellis i wsp. (10), którzy, stosując test ELISA, stwierdzili obecność PPS u 51% chorych. We wspólnych badaniach przeprowadzonych w ośrodkach londyńskim i paryskim (19) odnotowano w teście immunofluorescencji pośredniej i teście hemaglutynacji obecność PPS w surowicy prawie 60% chorych z izolowanym endogennym zapaleniem naczyniówki. W pracy Grahama, Spaltona i Sandersa (12) odsetek chorych z dodatnimi PPS w surowicy mierzonymi metodą immunofluorescencji pośredniej był jeszcze wyższy i wynosił aż 89%. Natomiast Mamaril i wsp. (23), przeprowadzając badania testem ELISA, stwierdzili obecność PPS we wszystkich badanych surowicach osób z zapaleniem błony naczyniowej o różnej etiologii, w tym o podłożu autoimmunologicznym. W moim materiale obecność PPS odnotowałam na początku choroby u 80% chorych, co mieści się w zakresie wyników podawanych przez niektórych autorów (10,12,19,23). Miana PPS w surowicy wahały się w granicach od 1: 10 do 1: 320 na początku choroby i wykazywały wyraźną tendencję do obniżania się w trakcie leczenia. W większości doniesień nie przedstawiono zakresu mian PPS

w badanych surowicach, a za wynik dodatni uznawano obecność PPS w mianie $\geq 1:10$ w teście immunofluorescencji pośredniej i $\geq 1:32$ w teście hemaglutynacji, przy czym metoda immunofluorescencji pośredniej wydaje się czulsza (7,19). Tylko w pojedynczych doniesieniach przedstawiono zakres mian PPS, obecnych w surowicach badanych grup chorych. Najczęściej poziom PPS kształtował się w granicach od 1:5 do 1:40 w teście immunoperoksydacji pośredniej oraz nie przekraczał wartości 1:50 w teście pośredniej immunofluorescencji (6,25). Ocenę zachowania się poziomu PPS w surowicy chorych z endogennym zapaleniem błony naczyniowej w kilkumiesięcznym okresie obserwacji znalazłam jedynie w pojedynczych doniesieniach (8,30), podczas gdy najczęściej poziom PPS oznaczano tylko raz, tj. w czynnym stadium choroby (5,6,12,19,25). Należy przy tym jeszcze raz podkreślić, że różni autorzy używali różnych technik do wykrywania w surowicy obecności PPS, co może jednocześnie tłumaczyć tak dużą rozbieżność uzyskanych wyników badań.

W przedstawionym materiale brak przeciwciał przeciwiświatkówek u 10 chorych (20%) może wskazywać na zupełnie odmienny patomechanizm tego schorzenia. Można przypuszczać, że w tej grupie idiopatycznych zapaleń błony naczyniowej oka biorą udział inne zjawiska immunologiczne oraz inne niż przeciwiświatkowe czynniki, wywołujące autoagresję siatkówkową. Spostrzeżenie to może sugerować istnienie niejednorodnej grupy endogennych zapaleń błony naczyniowej, różniących się między sobą etiopatomechanizmem choroby (19,30).

Wnioski

1. Obecność przeciwciał przeciwiświatkówek (PPS) wykazana w surowicy 80% chorych z czynnym samoistnym zapaleniem tylnego odcinka błony naczyniowej oka wskazuje na ich znaczenie w etiopatogenezie tego schorzenia.

2. Oznaczanie poziomu PPS w surowicy chorych na endogenne zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej może być cennym wskaźnikiem skuteczności prowadzonego leczenia immunosupresyjnego.

3. Występowanie PPS w surowicy osób z różnymi schorzeniami oka powoduje, iż nie stanowią one swoistego testu ani wartościowego markera diagnostycznego w samoistnych zapaleniach tylnego odcinka błony naczyniowej.

PIŚMIENNICTWO: 1. Abrahams I. W., Gregerson D. S.: *Longitudinal study of serum antibody responses to retinal antigens in acute toxoplasmosis*. Am. J. Ophthalmol., 1982, 93 (2), 224-231. 2. Alonso A., Bearra A., Scavini L. M., Rodriguez S.: *Immunological findings in human beings with autoimmune uveitis*. Allergol. Immunopathol., 1998, 16 (6), 417-420. 3. BenEzra D., Forrester J. V., Nussenblatt R. B., Tabbara K., Tiominen P.: *Uveitis scoring system*. Sandoz Ltd. Basle and Springer-Verlag, Berlin – Heidelberg, Germany, 1992. 4. Bogdanikowa B.: *Kolagenozy*. W: Nauka o chorobach wewnętrznych, red. Witold Orłowski, wyd. II PZWL, Warszawa, 1990, tom VIII, rozdz. 27, 366-417. 5. Chan C. C., Nussenblatt R. B., Kim M. K., Palestine A. G. et al.: *Immunopathology of ocular onchocerciasis*. 2. *Antiretinal autoantibodies in serum and ocular fluids*. Ophthalmology, 1987, 94, 439-443. 6. Chan C. C., Palestine A. G., Nussenblatt R. B., Roberge F. G. et al.: *Antiretinal autoantibodies in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, Behcet disease and sympathetic ophthalmia*.

Ophthalmology, 1985, 92, 1025-1028. 7. Dumonde D. C., Graham E., Kasp-Grochowska E., Sanders M. D.: *Antiretinal autoimmunity and circulating immune complexes in patients with retinal vasculitis*. Lancet, 1982, 9, 787-792. 8. Dumonde D. C., Kasp-Grochowska E., Baugo J. P., Sanders M. D. et al.: *Autoimmune mechanisms in inflammatory eye disease*. Trans. Ophthalmol. Soc. U. K., 1985, 104, 232-238. 9. Dutton G. N.: *The causes of tissue damage in toxoplasmic retinochoroiditis*. Trans. Ophthalmol. Soc. U. K., 1986, 105 (Pt. 4), 404-412. 10. Ellis B. A., Stanford M. R., Graham E., Wallace G. R.: *Immunoglobulin isotype usage in retinal vasculitis*. W: *Advances in Ocular Immunology*, red. Nussenblatt R. B., Whitcup S. M., Caspi R. R., Gery I., wyd. Elsevier Science, 1994, 323-326. 11. Forrester J. V.: *Uveitis: pathogenesis*. Lancet, 1991, 338, 1498-1504. 12. Graham E., Spalton D. J., Sanders M. D.: *Immunological investigations in retinal vasculitis*. Trans. Ophthalmol. Soc. U. K., 1981, 101 (1), 12-16. 13. Gregerson D. S., Abrahams W. I., Thirkill C. E.: *Serum antibody levels of uveitis patients to bovine retinal antigens*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1981, 21 (5), 669-680. 14. Greenwood A. J., Stanford M. R., Graham E. M.: *The role of azathioprine in the management of retinal vasculitis*. Eye, 1998, 12 (5), 783-788. 15. Hoekzema R., Hwan S. B., Rothova A. et al.: *Serum antibody response to human and bovine IRBP in uveitis*. Curr. Eye Res., 1990, 9, 1177-1183. 16. Howe L. J., Stanford M. R., Edelsten C., Graham E. M.: *The efficacy of systemic corticosteroids in sight-threatening retinal vasculitis*. Eye, 1994, 8, 443-447. 17. Kahn M., Pepose J., Green R., Miller J. et al.: *Immunocytologic findings in a case of Vogt-Koyanagi-Harada syndrome*. Ophthalmology, 1993, 100 (8), 1191-1198. 18. Kański J. J.: *Zapalenie błony naczyniowej*. W: *Okulistyka kliniczna*, red. Z. Zagórski, wyd. polskie, Urban & Partner, Wrocław, 1997, 152-200. 19. Kasp-Grochowska E., Graham E., Sanders M. D. et al.: *Autoimmunity and circulating immune complexes in retinal vasculitis*. Trans. Ophthalmol. Soc. U. K., 1981, 101, 342-348. 20. Kijlstra A., Hoekzema R., Van der Lelij A., Rothova A.: *Humoral and cellular immune reactions against retinal antigens in clinical disease*. Curr. Eye Res., 1990, 9 (suppl.), 85-89. 21. Kubicka-Trząska A.: *Zaburzenia immunologiczne u chorych na samoistne zapalenie tylnego odcinka błony naczyniowej*. Klin. Oczna, 2000, 102 (4), 252-258. 22. Lightman S.: *Use of steroids and immunosuppressive drugs in the management of posterior uveitis*. Eye, 1991, 5, 294-298. 23. Mamaril A., Lopez J., Noche R.: *Humoral immune response to porcine retinal S-antigen in Filipino patients with uveitis and normal volunteers*. W: *Advances in ocular immunology*, red. Nussenblatt R. B., Whitcup S. M., Caspi R. R. et al., Elsevier Science B. V., 1994, 343-347. 24. Milam A. H., Saari J. C., Jacobson S. G., Lubinski W. P., Feun L. G., Alexander K. R.: *Autoantibodies against retinal bipolar cells in cutaneous melanoma-associated retinopathy*. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 1993, 34 (1), 91-99. 25. Murray Ph.: *Serum autoantibodies and uveitis*. Br. J. Ophthalmol., 1986, 70, 266-268. 26. Ohnishi Y., Ohara S., Sakamoto T., Kohno T.: *Cancer-associated retinopathy with retinal phlebitis*. Br. J. Ophthalmol., 1993, 77, 795-797. 27. Penfold P. L., Provis J. M., Furby J. H., Gatenby P. A., Billson F. A.: *Autoantibodies to retinal astrocytes associated with age-related macular degeneration*. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol., 1990, 228 (3), 270-274. 28. Rahi A. H., Addison D. J.: *Autoimmunity and the outer retina*. Trans. Ophthalmol. Soc. U. K., 1983, 103 (4), 428-437. 29. Roitt I., Brostoff J., Male D.: *Immunologia*. Verlag, Brema, 1996, Wyd. I polskie, red. J. Żeromski, Wydawnictwo Medyczne Słowiński, rozdz. 1,8,9,11,12,13,27. 30. Stanford M. R., Graham E., Kasp-Gro-

chowska E., Sanders M. D., Dumonde D. C.: *A longitudinal study of clinical and immunological findings in 52 patients with relapsing retinal vasculitis*. Br. J. Ophthalmol., 1988, 72: 442-447. **31.** Szczekliki A.: Układowe choroby tkanki łącznej. W: Choroby wewnętrzne, red. F. Kokot, wyd. V, PZWL, Warszawa 1991, rozdz. IX, 485-491. **32.** Thirkill Ch. E.: *Retinal autoantibodies*. W: Autoantibodies, red. Peter J. B. i Shoenfeld Y. Elsevier Science B. V., 1996, 694-699. **33.** Thirkill Ch. E., FitzGerald P., Sergott R. C., Roth A. M., Tyler N. K., Keltner J. L.: *Cancer-associated retinopathy (CAR-syndrome) with antibodies reacting with retinal, optic-nerve, and cancer cells*. The New England J. Med., 1989, 321 (23), 1589-1594. **34.** Van der Lelij A., Rothova A., Stijlma J. S. et al.: *Humoral and cell-mediated immune response against human retinal antigens in relation to ocular*

onchocerciasis. Acta Leiden, 1990, 59 (1-2), 271-283. **35.** Wakefield D., Easter J., Penny R.: *Immunological abnormalities in patients with untreated retinal vasculitis*. Br. J. Ophthalmol., 1986, 70, 260-265. **36.** Whittle R. M., Wallace G. R., Whiston R. A. et al.: *Human anti-retinal antibodies in toxoplasma retinochoroiditis*. Br. J. Ophthalmol., 1998, 82 (9), 1017-1021. **37.** Yadin O., Sarov B., Slor H. et al.: *Natural autoantibodies in the serum of healthy women – a five-year follow-up*. Clin. Exp. Immunol., 1989, 75 (3), 402-406.

Praca wpłynęła do Redakcji 17.01.2002 r. (55).

Przedstawione wyniki badań stanowią część rozprawy doktorskiej autorki pracy.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Agnieszka Kubicka-Trzaska
ul. Kopernika 38
31-501 Kraków