بررسی میتومایسین – C موضعی در مبتلایان به کراتوکونژنکتیویت ورنال مقاوم به درمان

دکتر محمدحسین روزبطلب[1] ، دکتر فیض الله منصوری

خلاصه

سابقه و هدف : بیماری کراتوکونژکتیویت ورنال یک بیماری دو طرفه و عود کننده فصلی است. که با توجه به عدم جواب کافی در برخی بیماران، استفاده از داروهای قوی‌تر اجتناب‌ناپذیر است. لذا به منظور تعیین تاثیر میتومایسین – C موضعی در مبتلایان به کراتوکونژنکتیویت ورنال مقاوم به درمانهای رایج، این تحقیق روی مراجعین به کلینیکهای چشم پزشکی شیراز در سال ۱۳۷۹ انجام گرفت.

مواد و روشها : این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی انجام گرفت. ۳۱ بیمار در گروه مورد و ۲۷ مورد به عنوان کنترل مورد بررسی قرار گرفتند. همه بیماران قبلاً از داروهای فلورومتامون و کرومولین سدیم استفاده کرده ولی علایم بیماری باقی مانده بود. بیماران به مدت ۲ هفته تحت درمان با قطره میتومایسین – C یک صدم درصد قرارگرفته و شکایات و علایم پس از ۲ هفته با شکایات و علایم ابتدای درمان مقایسه شد. بیماران ٤ هفته بعد برای بررسی نیاز مجدد به درمان، مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها : کاهش محسوس در علائم و شکایات بیماران در پایان دو هفته مشاهده گردید. ۱ بیمار (۳/۲ ٪) در گروه مورد در طی چهار هفته بعد از قطع درمان نیاز به استفاده مجدد از دارو داشت. ($P<0/001$) و در مقایسه ۲٦ نفر (۹٦/۳ ٪) از افراد گروه کنترل احتیاج به درمان بعد از ۲ هفته داشته‌اند ($P<0/001$). در ۲ مورد (٦/۵ ٪) بیماران به علت بروز عوارض بعد از ۱۰ روز درمان ، دارو قطع گردید.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: استفاده کوتاه مدت از میتومایسین – C موضعی در درمان موارد پیشرفته بیماری کراتوکونژنکتیویت ورنال، موجب کاهش نیاز مصرف دارو وبهبود علایم بیماری می‌گردد. بررسی تاثیر این دارو با دوز و مدت کمتر برای تعیین اثرات درمانی و عوارض طولانی مدت توصیه می‌شود.

واژگان کلیدی : میتومایسین – C ، کراتوکونژنکتیویت ورنال

۱–دانشگاه علوم پزشکی شیراز ، گروه چشم‌پزشکی

مقدمه

بیماری کراتوکونژنکتیویت ورنال یک بیماری دوطرفه و عودکننده فصلی است که در بچه‌ها و نوجوانان پسر اتفاق می‌افتد. این بیماری می‌تواند در تمام فصول وجود داشته باشد ولی معمولاً در بهار و تابستان تشدید می‌گردد (۱). به نظر می‌رسد واکنشهای ازدیاد حساسیت نوع I و IV در آن نقش داشته باشند. در این بیماری ارتشاح سلولی ملتحمه با سلول‌های ائوزینوفیل، لنفوسیت، پلاسماسل و مونوسیت وجود دارد. در موارد بسیاری از این بیماری (نه همیشه) سابقه فامیلی آتوپی وجود دارد. یافته‌های پاتولوژی شامل پرولیفراسیون فیبروبلاست و رسوب کلاژن در اپی‌تلیوم و *Substantia Properia* در اثر *mast cell degranulation* بوده و باعث فیبروز و تغییرات در ملتحمه و *Limbus* می‌شود. (۲).

تغییرات ایمونولوژیک مختلفی در بیماری فوق مورد مطالعه قرار گرفته است. لنفوسیت‌های Th_2 و در درجه بعد Th_0 در ملتحمه بیشتر گزارش شده است. ولی در خون محیطی این بیماران تفاوتی در مارکرهای لنفوسیتها دیده نشده است (۳). در مقایسه، در بیماری کراتوکونژنکتیویت آتوپیک بیشتر لنفوسیت‌ها Th_1 بوده‌اند (٤). نقش هیستامین در تکثیر فیبروبلاست تأیید گردیده و در این بیماری واکنش فیبروبلاست‌ها به هیستامین شدیدتر از چشم‌های نرمال بوده است (۵).

با توجه به شیوع بیماری به ویژه در مناطق گرم و اثرات مثبت میتومایسین – C روی فیبروبلاستها (۸-٦) و کاهش ترشح کلاژن (۹) و نیز موفقیت مصرف دارو در اعمال جراحی (۱۳-۱۱) و نظر به موارد مقاوم به درمان‌های رایج، و به منظور تعیین تاثیر میتومایسین – C موضعی در مبتلایان به کراتوکونژنکتیویت ورنال مقاوم به درمانهای رایج این تحقیق روی بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک‌های شهید مطهری، پوستچی و بیمارستان خلیلی شیراز درسال ۱۳۷۹ انجام گرفت.

مواد و روشها

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی روی ۵۸ بیمار انجام گرفت. شرط ورود به مطالعه استفاده از داروهای رایج شامل کرومولین سدیم و فلورومتالون و باقی‌ماندن شکایات و یافته‌های بالینی بوده است. اگرچه اکثر بیماران از داروهای دیگر نظیر بتامتازون، استرویید خوراکی و ... نیز در طول درمان استفاده نموده‌اند.

با بیماران قبل از شروع درمان، دربارهٔ بیماری، عوارض دارو ولزوم مراجعه به موقع جهت پیگیری صحبت شد و موافقت کتبی آن‌ها برای همکاری با طرح جلب گردید.

قطره ۰/۰۱ درصد میتومایسن – C با استفاده از آمپول‌های ۲mg و حل کردن در آب مقطر تهیه‌گردید. به گروه کنترل نیز آب مقطر داده شد. قطره‌ها (در هر دو گروه مورد و شاهد) هر ۳ روز یک بار تعویض می‌گردید و در طی مدت استفاده، در یخچال نگهداری می‌شد. مدت درمان ۲ هفته و میزان تجویز دارو سه بار در روز بود. در صورتی که بیمار از داروهای دیگر استفاده می‌کرد قبل از شروع درمان یک هفته به عنوان *Wash out period* دارو قطع می‌گردید.

شکایات بیمار و یافته‌های بالینی در جدولی قبل از شروع درمان و بعد از اتمام دو هفته درمان ثبت گردید. کلیه بیماران به مدت ٤ هفته دیگر برای بررسی لزوم درمان مجدد با داروهای دیگر مورد پیگیری قرار گرفتند.

شکایات شامل خارش ، آبریزش ، فتوفوبی ، ترشح موکوس و احساس جسم خارجی بوده که برحسب شدت از صفر تا +۳ به شرح زیر تقسیم‌بندی شده‌اند:

۰: شکایتی ندارد.

+۱ : شکایت مختصر: احساس ناراحتی کمی می‌کند.

+۲ : شکایت متوسط: در اکثر مواقع احساس ناراحتی می‌کند که با فعالیت‌های معمولی تداخل ندارد.

+۳ : شکایت شدید: با فعالیت‌های معمولی روزانه تداخل دارد (۱).

یافته‌های بالینی شامل: *Limbal edema* ، هیپرمی ملتحمه، *Tranta's dots punctate Keratitis* و پاپیلای پلک فوقانی بوده‌اند که بر اساس شدت یافته‌ها در ٤ طبقه تقسیم شده‌اند.

داده‌های فوق در یک فرم اطلاعاتی ثبت گردید و تغییرات آن در داخل گروه با آماره مک‌نمار و بین دو گروه با آماره دقیق فیشر، مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

یافته‌ها

تحقیق روی ۵۸ نفر شامل ۳۱ نفر در گروه مورد و ۲۷ نفر در گروه شاهد انجام گرفت. متوسط سن بیماران در گروه مورد، ۱٦/۸ سال و در گروه شاهد ۱۸ سال بود. کم‌سن‌ترین بیمار ۷ سال و بیشترین سن ۲۹ سال بود. متوسط طول مدت بیماری در گروه مورد ۵/۸ سال و در گروه کنترل ۵/٤ سال (کمترین مدت بیماری ۲ سال و بیشترین ۱۵ سال) بود. تعداد ۵۳ بیمار (۹۱/٤ ٪) مرد و ۵ نفر (۸/٦ ٪) زن بودند.

در ابتدای درمان بیشترین شکایات خارش و سپس فتوفوبی بود. از ۳۱ مورد تحت درمان ۱ مورد (۳/۲ ٪) بعد از ۲ هفته درمان، هنوز دارای شکایات شدید و نیازمند درمان با داروهای دیگر بود. ($P<۰/۰۰۱$) در مقایسه از ۲۷ بیمار گروه شاهد، ۲٦ نفر (۹٦/۳ ٪) احتیاج به درمان داشته‌اند و آزمون دقیق فیشر نشان داد که این اختلاف به لحاظ آماری معنی‌دار است ($P<۰/۰۰۱$).

گروه تحت درمان درکلیه شکایات و یافته‌های بالینی بهبود قابل‌توجهی نسبت به گروه کنترل در پایان دو هفته داشتند.

در میان شکایات بیشترین جواب به درمان در مورد ترشح موکوس و خارش بوده‌است. همچنین آبریزش، فتوفوبی و احساس جسم خارجی کاهش یافتند

($P<۰/۰۰۰۱$). کاهش این شکایات در گروه کنترل از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در یافته‌های بالینی بهبود در ادم لمب‌ها و *Tranta's dot* بیشتر از بقیه گزارش شده ولی کاهش شدت کلیه یافته‌ها از نظر آماری قابل توجه بود.

در ۲ مورد (٦/۵ ٪) از بیماران که هر دو زن بودند به علت عوارض دارو، پس از ۱۰ روز، مجبور به قطع درمان شدیم که شایعترین شکایات آن‌ها قرمزی چشم و شایعترین یافتهٔ معاینه در آن‌ها هیپرمی ملتحمه و *Punctate Keratitis* بود که با قطع دارو تقلیل یافت. یک مورد از آن‌ها با پیگیری ٤ هفته، دیگر احتیاج به درمان با داروهای

دیگر نداشت. در ۱ مورد (۳/۲ ٪) ناچار به استفاده از استرویید جهت کاهش علایم بیمار شدیم.

بحث

تحقیق نشان داد که میتومایسین – C موضعی اثر درمانی روی بیماران کراتوکونژنکتیویت‌ورنال مقاوم به درمانهای رایج داشته و عوارض جدی ندارد. با توجه به شیوع بیماری کراتوکونژنکتیویت ورنال در کشور به خصوص مناطق جنوبی، بررسی راه‌های درمانی بیماری فوق ضروری است. استفاده از داروهای بسیاری در این بیماری مورد مطالعه قرار گرفته‌است. نقش واکنش‌های ازدیاد حساسیت نوع I و IV و سلول‌های انوزینوفیل، لنفوسیت و پلاسماسل در این بیماری شناخته شده است (۱).

همچنین تغییرات ایمونولوژیک درسطح لنفوسیت‌ها و مارکرهای آن‌ها (۴،۳) و نقش هیستامین درتکثیر فیبروبلاست‌ها شناخته شده است (۵). برای درمان بیماری فوق، رژیم‌های مختلف درمانی شامل استرویدهای موضعی ضعیف و قوی، استرویدهای خوراکی و سیکلوسپورین (۱) استفاده گردیده است.

اثر سیتواستاتیک میتومایسین – C بر روی فیبروبلاست‌های کپسول تنون (۸-۶) و نیز کم کردن ترشح کلاژن از سلول‌های فوق (۹) ونیز استفاده موفقیت‌آمیز داروی فوق در اعمال جراحی مختلف مانند ترابکولکتومی، ناخنک و ضایعات پیش‌بدخیمی (۱۳-۱۱) ما را به سوی استفاده از این دارو در درمان بیماری VKC رهنمون نمود. گرچه در این مطالعه عارضه طولانی‌مدت داروی فوق بررسی نگردیده است. ولی در مطالعات دیگر و اعمال جراحی عوارض فوق شامل Cornal melting، Correctopia، Iritis آب مرواریدها، Scleomalacia و تغییرات لایه‌های سطحی اپی‌تلیوم (هیستولوژیک) بوده است. از محدودیت‌های استفاده از میتومایسین، عدم ماندگاری قطره ساخته شده است (۱۰). این مطالعه مؤثر بودن MMC در بیماری VKC را نشان می‌دهد.

پیشنهاد می‌گردد درمطالعات دیگری اثر میتومایسین – C موضعی با دوزها و یا مدت کمتر مورد مطالعه قرار گرفته و نیز اثرات و عوارض آن در مدت طولانی‌تری پیگیری و ثبت شود.

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها:

با توجه به طولانی بودن دوره بیماری و عوارض استرویدهای موضعی و عدم جواب بسیاری از بیماران به قطره کرومولین سدیم و سایر داروهای کم ضرر، استفاده از قطره میتومایسین – C با رژیم ذکر شده در مقاله، به عنوان Pulse therapy در موارد شدید ومقاوم به درمان بیماری توصیه می‌شودکه می‌تواند بیمار را تا مدتی در فاز بهبود نگه دارد.

References:

1- Bleik JH, et al. Topical cyclosporine in vernal Karatoconjuncitvites. Ophthalmology 1991;98:1679-81.

2- Karamursl Akpek E, etal. Arandnomized trial of low dose mitomycien- c in the treatment of severe verenal keratoconjunctivitis. Ophthalmology 2000;107:263-9.

3- Leonardi A. et al. Identification of local Th2 and Th0 lymphocytes in verenal keratoconjunctivitis by cyokine flow cytomerty. Invest Ophthalmol Visc 1999;40(12):3036-40.
4- Calder VL. Cytokine production and m-RNA expression by cojunctival T-cell lines in chronic allergic eye disease. Clin Exp Allergy 1999;29(9):1214-22.
5- Leonardo A et al. Histamine effects on conjunctival fibroblasts from patients with verenal conjunctivitis. Exp Eye Res 1999;68(6):739-46.
6- Heilmann C. et al. Effect of the cytostatic agent idarubicin on fibroblasts of the human Tenon's capsule compares with-mitomycin-c. Br J Ophthalmol 1999;83(8):961-6.
7- Ebihara N et al. Anti VLA-4 monoclonal antibody inhibits eosinophilic infiltration in allergic conjuncivits model of guinea pig. Curr Eye Res 1999;19(1):20 –5.
8- Bonini S et al. Nerve growth factor an important molecule in allergic inflammaion and tissue remodeling Int Arch Allergy Immunol 1999;118(2-4):159-62.
9- Gross RI. Collagen type I and III, synthesis by Tenon's capsule fibroblastin cultuse: individual patients characteristics and response to mitomycine-C, 5-FU and ascorbic ac. Trans Am Ophthalmol Soc 1999;97: 513-43.
10- Francoeur AM. et al. A comparative study of the chemical stability of varios mitomycine-c solutions user in glaucoma filteing surgery. Glaucoma 1999;8(4):242-4.
11- Salomao DR et al. Cytologic changes in conjunctiva mimiking malignancy after topical mitomycine-c. Chemotherapy Ophthalmol 1999;106(9):1756-61.
12- Hawkins AS. et al. Treatment of conjunctival papillomatoses with mitomycine- c. Am J Ophthalmol 1999;128(5):638-40.
13- Akova YA. Scleromalcia following trabeculectomy with intraoperative mitomycine-c. Eur J Ophthalmol 1999;9(1):63-5.