

Ocular Cicatricial Pemphigoid (OCP)

Javadi MA, MD; Najdi D, MD*

Ophthalmic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding author: danial1357@yahoo.com

Mucous membrane pemphigoid (MMP) is a systemic autoimmune blistering disease that mostly affects skin and mucosal membranes. When the finding is primarily seen in eyes and conjunctiva, it is called ocular cicatricial pemphigoid (OCP). OCP is characterized by linear deposits of IgA, IgG, or c3 in the epithelial basement membrane zone (BMZ). Ocular involvement is devastating as progressive cicatrization can lead to blindness. In this review article, we discuss pathogenesis, ocular findings, grading, and diagnosis and treatment modalities for OCP.

Keywords: Biologic Agents, Chronic Conjunctivitis, Cicatricial Conjunctivitis, Immunosuppressive Agents, Keratolimb Allograft, Mucous Membrane Pemphigoid, Ocular Cicatricial Pemphigoid

- Bina J Ophthalmol 2018; 23 (3): 209-220.

پمفیگوئید اسکاردهنده چشمی (OCP)

دکتر محمدعلی جوادی^۱ و دکتر دانیال نجدی^۲

پمفیگوئید غشاهای مخاطی (MMP: Mucous membrane pemphigoid) یک بیماری اتوایمیون سیستمیک تاول‌دهنده است که بیش‌تر پوست و مخاط را درگیر می‌کند. وقتی که یافته‌ها به صورت اولیه و بیش‌تر در ناحیه چشم و ملتحمه باشد، به آن پمفیگوئید چشمی اسکاردهنده (OCP: Ocular Cicatricial Pemphigoid) اطلاق می‌شود. این بیماری ناشی از رسوب خطی عوامل ایمنی مانند IgA، IgG، کمپلمان C3 در ناحیه غشا پایه اپیتلیالی است. درگیری چشمی در این بیماری می‌تواند پیشرونده و خطرناک باشد چون حتی منجر به نابینایی می‌شود. در این مطالعه مروری، ما به بررسی بیماری‌زایی، یافته‌های بالینی، درجه‌بندی، تشخیص و روش‌های درمان OCP پرداخته‌ایم.

کلمات کلیدی: اتوگرافت کراتولیمبال - پمفیگوئید سیتولوژیک چشمی - پمفیگوئید غشای مخاطی - کنژونکتیویت ریشه‌ای - کنژونکتیویت مزمن - عوامل ایمنی - عوامل بیولوژیک

- مجله چشم‌پزشکی بینا ۱۳۹۶؛ دوره ۲۳، شماره ۳: ۲۲۰-۲۰۹.

• پاسخ‌گو: دکتر دانیال نجدی (e-mail: danial1357@yahoo.com)

۱- استاد - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

۲- فلوشیپ قرنیه - چشم‌پزشک - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی - تهران - ایران

تهران - پاسداران - بوستان نهم - خیابان پایدارفرد (خیابان امیر ابراهیمی) - پلاک ۲۳ - مرکز تحقیقات چشم

مقدمه

Mucous Membrane Pemphigoid (MMP) که قبلاً تحت

عنوان پمفیگوئید سیکاتریسیال شناخته می‌شد^۱، یک بیماری وابسته به ایمنی است که به وسیله اتوآنتی‌بادی‌های تولیدشده بر علیه منطقه غشا پایه (Basement Membrane Zone) در محل

تلاقی اپی‌تلیوم و ساب‌اپی‌تلیوم غشاهای مخاطی مثل حفره دهان (۹۰ درصد)، چشم (۶۵ درصد)، بینی، حلق و حنجره (۹-۸ درصد) نای، مری، اندام‌های تناسلی، مقعد و نیز گاهی در ناحیه پوست (۳۰-۲۰ درصد) شناخته می‌شود. بیماری‌های تاولی به دو گروه پمفیگوس و پمفیگوئید تقسیم می‌شوند که محل جداشدگی بافتی

ایدمیولوژی

اگرچه OCP یک بیماری نادر تصور می‌شد، ولی اختلافات زیادی در میزان‌های شیوع گزارش شده وجود داشت که بیش‌تر مربوط به بیماران با مراحل پیش‌رفته بیماری بودند؛ بنابراین احتمال می‌رود میزان شیوع بیش‌تر از تعداد گزارش شده باشد. در بیش‌تر مقالات میزان شیوع از یک مورد در هر ۱۲۰۰۰ تا یک مورد در هر ۶۰۰۰۰ ذکر شده است.^۸ متوسط سن بیماران دچار OCP حدود ۶۵ سال است؛^۹ اگرچه باز هم چون بیماران در مراحل پیش‌رفته بیماری مراجعه می‌نمایند، ممکن است سن ابتلا کم‌تر باشد. شیوع OCP در زنان بیش‌تر از مردان و حدود ۳-۲ برابر است.^۸

بیماری‌زایی

OCP به صورت یک بیماری اتوایمیون تعریف شده است که ویژگی‌های واکنش ایمنی تیپ II را نمایش می‌دهد و با رسوب فاکتورهای ایمنی (IgM, IgA, IgG) و یا فاکتورهای کمپلمان (در طول ناحیه غشا پایه اپی‌تلیال (BMZ) شناخته می‌شود.^۵ در یک تلاش و بررسی گسترده جهت بررسی ارتباط بین پروفایل آنتی‌بادی، HLA و تظاهرات بالینی، ۱۲۴ بیمار دچار MMP در یک مطالعه کوهورت گسترده بررسی شدند.^۹ اکثریت (۷۵ درصد) بیماران دچار MMP، اتوآنتی‌بادی‌های IgG و یا IgA (۵۱ درصد) بر علیه BP۱۸۰ داشتند. اتوآنتی‌بادی IgG علیه سایر آنتی‌ژن‌ها هم وجود داشت (BP۲۳۰ (۲۷ درصد)، اینتگرین β۴ (۲۱ درصد)، لامینین ۵ (۲ درصد)، ولی اغلب آن‌ها با BP۱۸۰ هم واکنش داشتند. ارتباط خیلی قوی بین آل‌های HLA شناخته شده MMP (شامل DRB۱*۱۱ و DRB۱*۰۴ و HLA-DQB۱*۰۳۰۱) و حضور BP۱۸۰ anti وجود داشت. بیش از ۸۵ درصد بیماران دارای anti β۴ Integrin، درگیری چشمی داشتند.

مشخص شده است که هم در خانواده پمفیگوئید و هم در MMP، اتوآنتی‌هایی علیه اجزا مختلف BMZ وجود دارد.^{۱۰} در MMP اغلب اتوآنتی‌بادی‌ها علیه BP۱۸۰ و کم‌تر علیه BP۲۳۰، لامینین ۵، لامینین ۶، Uncein، کلاژن VII و زیرواحد β۴ یا α۶ اینتگرین هستند. ولی OCP ارتباط قوی با اتوآنتی‌بادی علیه لامینین ۵ یا Integrin β۴ دارد.

اتوآنتی‌بادی‌های در گردش، به آنتی‌ژن‌های درون غشا پایه متصل می‌شوند و آبشار کمپلمان را فعال می‌کنند که منجر به رسوب فاکتورهای کمپلمان در سطح لامینا لوسیدا (Lamina Lucida) می‌شود.^{۱۱} در مطالعه‌ای که توسط Wozniak

در پمفیگوس در ناحیه اینترآپی‌تلیالی و در پمفیگوئید در بخش ساب‌آپی‌تلیال است.^۲ گروه پمفیگوئید خود شامل بولوس پمفیگوئید (درگیری پوستی بیش‌تر از مخاطی)، موکوس مامبران پمفیگوئید (MMP) (درگیری مخاطی بیش‌تر از درگیری پوستی)، Linear IgA، بولوس درماتوز مزمن اطفال و Epidermolysis Bullosa Acquisita: EBA) می‌باشد.

در توافق جامعی که در سال ۲۰۰۲ صورت گرفت،^۱ MMP به عنوان گروهی از بیماری‌های شناخته شده اتوایمیون، با التهاب مزمن و تاول‌های ساب‌آپی‌تلیالی تعریف شد که بیش‌تر غشاهای مخاطی را درگیر می‌کند و به وسیله رسوب خطی IgA، IgG یا C۳ در طول غشا پایه اپی‌تلیوم مشخص می‌شود. اگرچه پمفیگوئید سیکاتریسیل ابتدا توسط Von Graefe در سال ۱۸۷۸ توصیف شد،^۳ ولی در سال ۱۹۵۳ Lever تفاوت‌های بالینی و بافت‌شناسی بین پمفیگوس و پمفیگوئید را بیان نمود.^۴

OCP (Ocular Cicatricial Pemphigoid) زیرگروهی از MMP است و هنگامی به کار می‌رود که یافته‌ها به صورت اولیه در ناحیه ملتحمه و چشم باشند،^۵ ولی لازم است در نظر داشته باشیم که OCP یک بیماری سیستمیک است که علاوه بر چشم، سایر نواحی بدن را نیز درگیر می‌کند. شایع‌ترین نواحی غیرچشمی درگیر شامل مخاط دهان، مری، حنجره و پوست می‌باشند. ژن‌یوویت پوسته دهنده در ۶۵ درصد بیماران دیده می‌شود.^۶ اسکارهای پیش‌رونده ممکن است در ناحیه مری تشکیل شوند و اختلال بلع در ۲۶ درصد بیماران دیده می‌شود. این تنگی‌ها که می‌توانند باعث اختلال مری یا مجاری هوایی شوند، میزان مرگ و میر بیماران را افزایش می‌دهند. درگیری ناحیه حنجره می‌تواند باعث خشونت صدا یا اختلال تکلم شود. دو تیپ ضایعات پوستی در ۱۵-۴ درصد این بیماران مشاهده می‌شود^۶ که شامل ضایعات وزیکولی تاوولی کوچک در ناحیه کشاله ران و اندام‌ها و شکل دیگر آن پلاک‌های قرمز صاف با یا بدون تاول در ناحیه سر و صورت و اندام‌ها می‌باشد.

در ناحیه چشم، معمولاً ضایعات تاوولی وجود ندارد ولی خراش‌های ناشی از تاول‌های ترکیده مشاهده می‌شوند.^۲ اسکارها معمولاً همراه با انسدادهای فورنیکس‌ها هستند و تشکیل سیمبلفارون می‌دهند که منجر به انکیلوبلفارون می‌شوند. متاپلازی اسکوآموس همراه با کراتینیزه شدن اپی‌تلیوم سطح چشم می‌تواند منجر به نابینایی شود. با وجود درمان مناسب، ۳۳ درصد بیماران با OCP، التهاب با درجه کم و پیش‌رفت تدریجی به مراحل پیش‌رفته OCP را خواهند داشت.^۷

شیمیایی و پیوندهای مکرر ناموفق. بیماری‌های وابسته به ایمنی سطح قرنیه می‌توانند به دنبال کراتوپروستز پاسخ التهابی شدیدی ایجاد کنند که منجر به نکروز، ذوب شدن استروما و ایجاد فیستول اپی‌تلیالی می‌شود ولی بیماری بدون بیماری وابسته به ایمنی، قرنیه خیلی آرامی خواهند داشت.

تشخیص

جهت پیش‌گیری از عوارض OCP، تشخیص زودهنگام بیماری می‌تواند کمک‌کننده باشد، ولی اغلب بیماران طی مراحل پیش‌رفته بیماری مراجعه می‌کنند. Foster^{۸۶} مشاهد کرد که ۸۶ درصد بیماران در زمان اولین مراجعه و تشخیص بالینی، بیش از ۵۰ درصد کوتاهی فورنیکس دارند. متوسط طول دوره علایم قبل از دستیابی به تشخیص بالینی، ۲/۸ سال است. علایم اولیه OCP اغلب غیراختصاصی هستند و موجب تشخیص اشتباه می‌شوند، بنابراین چشم‌پزشکان باید در مواردی که کونژنکتیویت‌های مزمن راجعه بدون توضیح مشخص بالینی به ویژه در صورت وجود شواهد اسکارهای ساب‌اپی‌تلیالی دارند، به OCP مشکوک شوند. همه اسکارهای ملتحمه نیازمند توجیه بالینی هستند تا از عوارض کورکننده OCP پیشگیری شود. هر چه تشخیص زودتر گذاشته شود، تاثیرات مضر داروهای ضدایمنی که برای درمان لازم است، کم‌تر خواهد بود.

استاندارد طلایی برای تشخیص OCP، انجام بیوپسی ملتحمه، استفاده از تکنیک ایمونوفلورسنت یا ایمونوپراکسیداز است.^۵ رسوب خطی یکنواخت عوامل ایمنی مانند IgM، IgA، IgG و فاکتور ۳ کمپلمان (C3) در طول منطقه غشا پایه (BMZ) ملتحمه ملتهب، برای OCP تشخیصی است (تصویر ۱). نتیجه مثبت بیوپسی در مقالات از ۲۰ تا ۶۷ درصد ذکر شده است.^{۱۸} در مطالعه‌ای که روی بیماران MMP انجام شد، تنها ۴۴ درصد از بیماران با تشخیص نهایی MMP، یافته‌های معمول (تیپیک) در بیوپسی ملتحمه داشتند^{۱۹}، بنابراین بیوپسی منفی، تشخیص OCP را رد نمی‌کند و با توجه به میزان شک بالینی، ممکن است ارزیابی‌های بیش‌تر و حتی بیوپسی مجدد مورد نیاز باشد. در تکرار بیوپسی، باید از روش حساس‌تر رنگ‌آمیزی ایمونوپراکسیداز همراه با متدولوژی تکمیلی Avidin-biotin complex (ABC) استفاده نمود.^{۱۸،۶۰}

در سال ۱۹۹۱، Tauber و همکاران^{۲۰} گزارش کردند که با اضافه کردن روش ایمونوپراکسیداز به روش استاندارد ایمونوفلورسنت، میزان حساسیت بیوپسی ملتحمه از ۵۲ درصد به ۸۳ درصد افزایش پیدا کرده است. باید در نظر داشت که هر چشم

Kowalewski^{۱۲} صورت گرفت، تغییرات BMZ به وسیله میکروسکوپ کانفوکال اسکن لیزری بررسی شد و مشخص گردید که یافته‌ها در EBA (Epidermilysis Bullosa Acquisita) متفاوت از MMP و BP (بولوس پمفیگویید) است؛ به این صورت که در EBA اغلب تغییرات BMZ در لایه‌های عمیق‌تر و منطقه Sublamina Densa و در MMP و BP، در منطقه سطحی Lamina Lucida صورت می‌گیرد.

Razzaque و همکاران^{۱۳} نقش تکثیر موضعی ماکروفاژها در ملتحمه بیماران OCP و ارتباط ازدیاد آن‌ها را با تظاهر M-CSF (Macrophage-Colony-Stimulating Factor) در ملتحمه بررسی کردند. در این مطالعه، افزایش تظاهر M-CSF به وسیله فیبروبلاست‌های ملتحمه و انفیلتراسیون سلول‌های التهابی مشاهده شد که ممکن است نقش مهمی در تنظیم تکثیر موضعی ماکروفاژها داشته باشد. این فرآیند می‌تواند منجر به افزایش پاسخ التهابی موضعی و صدمه بافت ملتحمه در بیماران OCP شود.

همین نویسندگان در مقاله دیگری^{۱۳}، نقش Collagen-۴۷ Transforming growth factor (TGF)- β و binding heat shock protein (HSP) ۱ را در تشکیل اسکار ملتحمه بیماران OCP بررسی کردند. فیروز ساب‌موکوزال در اثر تجمع فراوان کلاژن نقش مهمی در بیماری‌زایی OCP دارد. هم‌چنین مشخص شده که HSP۴۷ که یک پروتئین متصل شونده به کلاژن است، در بیوسنتز پروکلاژن‌ها موثر است. در این مطالعه افزایش تظاهر HSP۴۷ و TGF- β ۱ به وسیله فیبروبلاست‌های ملتحمه نشان داده شد. TGF- β ۱ باعث تظاهر HSP۴۷ و کلاژن تیپ I به وسیله فیبروبلاست‌های ملتحمه می‌شود. این فرآیند التهابی باعث تولید کلاژن و ایجاد اسکار ملتحمه در بیماران OCP می‌گردد.

همین نویسندگان در مطالعات مختلف دیگری^{۱۴-۱۶}، افزایش تظاهر Connective Tissue Growth Factor (CTGF)، اینترلوکین ۴ و Macrophage Migration Inhibitory Factor (MIF) را در ملتحمه بیماران OCP نشان دادند. CTGF یک واسطه TGF- β ۱ است و با آن اثر هم‌افزایی (سینرژیکی) دارد. اینترلوکین ۴ به عنوان یک سیتوکین التهابی، نقش مهمی در تجمع موضعی ماکروفاژها و اسکار ملتحمه دارا می‌باشد. MIF هم یک سیتوکین پیش‌التهابی است و افزایش تظاهر آن، در ایجاد اسکار ملتحمه نقش دارد.

Dodenhoefer و همکاران^{۱۷}، قرنیه خارج شده بیماران کراتوپروستز را از جهت هیستوپاتولوژی بررسی کردند. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. بیماران با بیماری وابسته به ایمنی مثل OCP و بیماران بدون بیماری وابسته به ایمنی مثل سوختگی‌های

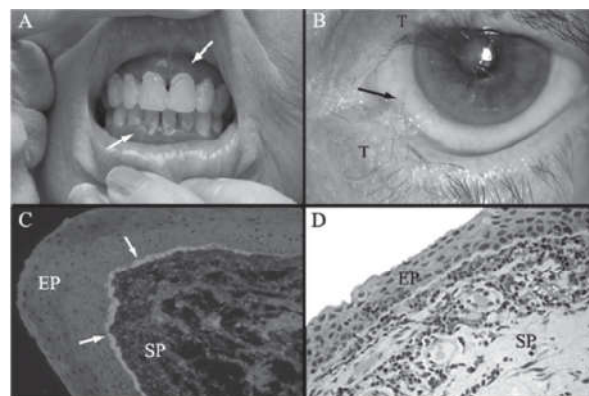
T-cellها که دارای گیرنده فعال شده اینترلوکین ۲ بودند، نشان‌دهنده نقش مستقیم T-cellها می‌باشد.^{۲۲} در شرایط طبیعی، T-cellها، مانع از تولید اتوانتی‌بادی توسط B-cellها بر علیه اجزا غشا پایه می‌شوند و آن‌ها را کنترل می‌کنند. در OCP، B-cellها از این نظارت فرار می‌کنند (احتمالاً در اثر شیفت اتفاق افتاده از T-suppressorها به T-helperها)، در نتیجه مجاز و یا حتی تحریک می‌شوند که تجمعی از کلونی‌های سرکش یا ممنوعه لنفوسیت‌های B ایجاد کنند که ساخت و تولید آنتی‌بادی‌های غیرعادی را به عهده دارند.^۵ علاوه بر ارتشاح سلول‌های التهابی لنفوسیت، پلاسماسل و هیستوسیت‌ها، مقداری اکتازی یا تکثیر مویرگ‌های ناحیه Substantia propria نیز مشاهده می‌شود (تصویر ۱D).

التهاب گرانولوماتوز وجود ندارد. در حالت ایده‌آل، سلول‌های التهابی به شکل یک نوار زیر اپی‌تلیوم سالم تجمع می‌کنند ولی ممکن است حالت پراکنده داشته باشند. گاهی اوقات، این سلول‌های التهابی در اطراف عروق فاقد عضله، تشکیل یک غلاف می‌دهند ولی ترومبوز یا نکروز ایجاد نمی‌کنند، لذا این حالت به عنوان یک وسکولیت حقیقی مطرح نمی‌شود. حالت وسکولیت حقیقی در مواردی مثل اسکریته‌های ناشی از گرانولوماتوز و گنر یا روماتوئید دیده می‌شود که مثلاً در گرانولوماتوز و گنر، علاوه بر لکوسیت‌های ائوزینوفیلیک، نکروز بینابینی یا نکروبیوز هم دیده می‌شود.^۵

هنگامی که تظاهرات بالینی به نفع OCP باشد و انجام بیوپسی ملتحمه مدنظر قرار گیرد، لازم است بیوپسی از منطقه بین بافت ملتهد و بافت غیرملتهد یا بافت اسکاری ملتحمه صورت گیرد. بافت تازه، باید بلافاصله جهت بررسی ایمونوفلورسنت فرستاده شود ولی اگر امکان انجام سریع تست وجود نداشت، می‌توان نمونه را در فیکساتیو Zeus یا Michel به مدت ۵ روز نگهداری کرد.^۵ نکته مهم جهت افزایش احتمال مثبت شدن نمونه‌برداری این است که از محل تقاطع بافت ملتهد و غیرملتهد نمونه‌گیری شود. همچنین اگر غشاهای مخاطی متعددی درگیرند، بهتر است بیوپسی اولیه از محلی غیر از چشم که احتمال عارضه‌دار شدن آن کم‌تر است تهیه شود.

پمفیگوس یکی از تشخیص افتراقی‌های مهم است که باید مدنظر باشد، ولی احتمال درگیری ملتحمه در این بیماری بسیار کم‌تر از OCP است. پمفیگوس یک بیماری تاوولی داخل اپی‌تلیالی است (Intraepithelial) در حالی که OCP منطقه غشا پایه را درگیر می‌کند.^{۲۳} در پمفیگوس، اتوانتی‌بادی‌ها بر علیه اتصالات دسموزومی بین سلولی عمل می‌کنند و منجر به ایجاد حفره‌های

ملتهد به طور غیراختصاصی IgG را در اپی‌تلیوم سطحی نشان می‌دهد و IgG به طور طبیعی در Substantia Propria به وسیله لنفوسیت‌های موضعی، سنتز می‌شود. به همین جهت، بهتر است ترکیبی از ایمونوگلوبولین‌ها و کمپلمان در رسوبات منطقه غشا پایه برای تشخیص صحیح‌تر، مشاهده شود.^۵



تصویر ۱- Ocular Cicatricial pemphigoid (OCP) بیماری با التهاب لثه‌ها (ژئوبیوت) که هم در لثه‌های بالا و هم در پایین مشاهده می‌شود و به تازگی تشخیص OCP برای او داده شده است. (B) همان بیمار شکل A با قرمزی ملتحمه، تشکیل سیمبلفرون (فلش)، کوتاهی فورنیکس تحتانی، ویتریکیازس (T) که Stage 3 تقسیم‌بندی Foster محسوب می‌شود. (C) رسوب خطی ایمونوفلورسنت IgG در طول ناحیه غشا پایه (فلش‌ها)، زیر اپی‌تلیوم (EP) و بالای Substantia Propria (SP) (D. x100). بیوپسی ملتحمه همراه با واکنش التهابی در Substantia Propria (SP). به حضور لنفوسیت‌ها، پلاسماسل‌ها و هیستوسیت‌های پراکنده دقت شود. لایه اپی‌تلیوم از لایه زیر آن یعنی Substantia Propria قابل افتراق و جداسازی نیست. رنگ‌آمیزی H&E، x200. منبع تصاویر آرشیو دکتر Foster Boston.

بررسی بافت‌شناسی معمولی، برای تشخیص OCP کافی نیست، اگرچه ممکن است بعضی یافته‌ها به شدت به نفع OCP در رنگ‌آمیزی استاندارد هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) مشاهده شود.^{۲۱} در ملتحمه، التهاب ساب‌اپی‌تلیال دیده می‌شود که به طور غالب شامل ST-Cell، نوتروفیل‌ها و هیستوسیت‌ها است. کاهش تعداد سلول‌های جامی‌شکل و جدایی اپی‌تلیوم از Substantia Propria به شدت ملتهد، به نفع تشخیص است.

در اغلب نمونه‌های بیوپسی، تاول (Bullae) ساب‌اپی‌تلیال واقعی دیده نمی‌شود و اکثراً نمی‌توان به این یافته جهت تشخیص اتکا کرد.^۵ Foster^۶ و Sacks^{۲۲} در بررسی‌های خود، غلبه حضور T-cellها را در اپی‌تلیوم و Substantia propria نشان دادند و مشاهده کردند که افزایش ۳ برابر تعداد T-cellها در اپی‌تلیوم ملتحمه و افزایش ۲۰ برابر در Substantia propria وجود دارد. زیرگروهی از

اپی تلیالی ملتحمه در فضای بین سلولی (intercellular) را نشان می‌دهد.^{۲۱} جدول ۱ مشخصات بیماری‌های تاولی با درگیری ملتحمه را نمایش می‌دهد.

حاوی سلول‌های آکانتولیتیکی می‌شوند که اتصال خود به دیگر سلول‌ها را از دست داده‌اند. سلول‌های ژرمینال بازال در روی غشا پایه شبیه به سنگ قبر قرار می‌گیرند. بررسی ایمونوفلورسنت، رسوب اتوانتی‌بادی‌ها در بین سلول‌های اپی‌درمال یا سلول‌های

جدول ۱- مشخصات افتراقی بیماری‌های تاولی با درگیری ملتحمه

بیماری	سن (سال)	بدخیمی	ضایعات پوستی مخاطی	ایمونوفلورسانس بافتی	آنتی‌بادی‌های سرمی
OCP ایدئوپاتییک	>۶۰	به طور معمول خیر	ملتحمه، مخاط دهان (۶۵ درصد)، مری، حنجره و به ندرت ضایعات پوستی	رسوب خطی زیر اپی‌تلیالی IgG و C۳ در طول غشا پایه	Anti-beta 4 integrin subunit
OCP پارائتوپلاستییک	۳۰-۹۰	تومورهای Solid	ملتحمه، مخاط دهان، مجاری تنفسی، پوست اندام‌های فوقانی و تنه	رسوب خطی زیر اپی‌تلیالی IgG و C۳ در طول غشا پایه	Anti-laminin 5 (anti-epiligrin)
پمفیگوس پارائتوپلاستییک	>۶۰	بدخیمی‌های هماتولوژیک	ملتحمه (۶۶ درصد)، مخاط دهان (۱۰۰ درصد)، درگیری پوستی زیر دیافراگم	رسوب IgG و C۳ در غشا پایه و بین سلول‌ها (Intercellular)	Anti-desmoplakin I, II, periplakin, envoplakin
پمفیگوس ولگاریس	۴۰-۶۰	به طور معمول خیر	ضایعات دهانی و پوست سر، تنه و اندام‌ها و به ندرت درگیری ملتحمه	بدون درگیری غشا پایه، رسوب IgG و C۳ بین سلول‌ها (Intercellular)	Anti-desmoglein 3 (Pemphigus vulgaris antigen) یا احتمالاً desmoglein 1

OCP: Ocular Cicatricial Pemphigoid

این روش، وجود یک متغیر کمی و objective است که در هر نوبت معاینه قابل بررسی می‌باشد.

Tauber و همکاران^{۲۷} نیز روشی را برای طبقه‌بندی OCP استفاده کردند که ترکیبی از چند روش بود؛ بدین صورت که همان روش Foster و به ۴ درجه I, II, III و IV طبقه‌بندی می‌شود ولی درجات II و III هر کدام به ۴ زیرگروه a, b, c و d تقسیم می‌شوند. در مرحله II, حروف a تا d نشان‌دهنده درجه کوتاه شدن فورنیکس است که a: ۰-۲۵ درصد، b: ۲۵-۵۰ درصد، e: ۷۵-۵۰ درصد و d: >۷۵ درصد می‌شود (این زیرگروه‌ها مشابه طبقه‌بندی Mondino است). در مرحله III حروف a تا d نشان‌دهنده درصد درگیری افقی به وسیله سیمبلفارون است a: ۰-۲۵ درصد، b: ۲۵-۵۰ درصد، e: ۷۵-۵۰ درصد و d: >۷۵ سیمبلفارون می‌شود. در ضمن تعداد سیمبلفارون‌های جداگانه نیز در پراتنژ ذکر می‌شود مثلاً b(۲) III یعنی ۲۵-۵۰ درصد درگیری به وسیله ۲ سیمبلفارون مجزا.

در جدول ۲ خلاصه روش‌های درجه‌بندی درگیری دهانی و چشمی MMP به وسیله Reeves و همکاران^{۲۸} ارائه شد. در این روش پیشنهاد گردید که تغییر بالاتر از ۱/۵ میلی‌متر در عمق عمودی فورنیکس و بیش‌تر از ۳ میلی‌متر در طول افقی فورنیکس نشان‌دهنده پیشرفت بیماری است. این روش گرچه تشخیص پیش‌رفتن فیبروز را آسان‌تر می‌کند ولی مانند سایر روش‌ها، التهاب فعال را درجه‌بندی نمی‌کند. در ضمن در گزارش Reeves و همکاران، ارتباطی بین شدت درگیری دهانی و چشمی مشاهده نشد.

درجه‌بندی (Grading)

OCP یک بیماری دوطرفه و غیرقرینه است، بنابراین باید هر یک از چشم‌ها به صورت جداگانه، درجه‌بندی شوند. سیستم‌های مختلف درجه‌بندی تاکنون ذکر شده و در مقالات مورد استفاده قرار گرفته است ولی دو روش درجه‌بندی که به اجماع مورد قبول قرار گرفته و اکثراً به کار برده می‌شوند شامل روش توصیف شده توسط Mondico و Briwn^{۲۴} و دیگری روش Foster^{۲۵} است.

در روش Mondico و Briwn^{۲۴}، تقسیم‌بندی بر پایه درصد کوتاه شدن (Shortening) فورنیکس ملتحمه انجام می‌شود. Stage I معادل ۲۵ درصد کوتاهی فورنیکس، Stage II ۲۵-۵۰ درصد، Stage III حدود ۷۵ درصد و Stage IV به عنوان پمفیگلوید سیکاتریسیل end stage توصیف می‌شود.

طبقه‌بندی Foster^{۲۵} بیش‌تر براساس پیشرفت بیماری است. به این صورت که Stage I، کونژنکتیویت مزمن همراه با فیبروز ساب‌اپی‌تلیال، Stage II، کوتاه شدن فورنیکس، Stage III، ایجاد سیمبلفارون و Stage IV، به معنی end stage OCP است.

روش‌های دیگری نیز برای طبقه‌بندی به کار رفته‌اند. Rowsey و همکاران^{۲۶} تکنیک دیگری برای طبقه‌بندی پیشرفت بیماری استفاده کردند. آن‌ها فاصله بین لیمبوس تحتانی و لبه خلفی مارژین پلک تحتانی برگشته را به میلی‌متر و در سه موقعیت نگاه به بالا، نگاه به بالا و راست و نگاه به بالا و چپ اندازه‌گیری کردند. مجموع این سه اندازه‌گیری در هر نوبت معاینه، در پرونده بیمار ثبت گردید و به صورت یک نمودار خطی نشان داده شد. آن‌ها، این روش را با سایر روش‌های اندازه‌گیری مقایسه نمودند. مزیت

جدول ۲- سیستم‌های تقسیم‌بندی پمفیگوئید اسکار دهنده چشمی (OCP)

مشخصات	سیستم تقسیم‌بندی
	تقسیم‌بندی Foster
اسکار و فیبروز زیر ملتحمه	I
هر درجه‌ای از کوتاه شدگی فورنیکس	II
حضور سیمبلفارون با هر درجه‌ای	III
انکیلوبلفارون Frozen globe	IV
	تقسیم‌بندی Brown و Mondino
۰-۲۵ درصد از دست دادن عمق فورنیکس تحتانی	I
۲۵-۵۰ درصد از دست دادن عمق فورنیکس تحتانی	II
۵۰-۷۵ درصد از دست دادن عمق فورنیکس تحتانی	III
۷۵-۱۰۰ درصد از دست دادن عمق فورنیکس تحتانی	IV
تقسیم‌بندی Tauber: براساس تقسیم‌بندی Foster است ولی مراحل II و III هر کدام به زیرگروه‌هایی تقسیم می‌شوند (a-d که این زیرگروه‌ها مطابق تقسیم‌بندی Brown و Mondino هستند)	
درصد از دست دادن عمق فورنیکس تحتانی	II
درصد درگیری افقی به وسیله سیمبلفارون (n=تعداد سیمبلفارون)	III (n)
تقسیم‌بندی Rowsey: mm/۴۵ (۱۰۰ درصد/درصد): جمع ۳ اندازه‌گیری فاصله لیمبوس تحتانی تا لبه خلفی پلک تحتانی برگردانده شده (در ساعت‌های ۵، ۶ و ۷)	
۲۵ < درصد از دست دادن ملتحمه	۳۵-۴۵ mm
۲۵-۵۰ درصد از دست دادن ملتحمه	۲۴-۳۴ mm
۵۰-۷۵ درصد از دست دادن ملتحمه	۱۲-۲۳ mm
۷۵ درصد > از دست دادن ملتحمه	۰-۱۱ mm
	تقسیم‌بندی Reeves
درجه عمودی: mm/۱۰ (۱۰۰ درصد/درصد): فاصله لیمبوس تحتانی تا محل شروع فیبروز در ساعت ۶ (۱۰ میلی متر عمق استاندارد فورنیکس است)	
۲۵ درصد < از دست دادن ملتحمه	a
۲۵-۵۰ درصد از دست دادن ملتحمه	b
۵۰-۷۵ درصد از دست دادن ملتحمه	c
۷۵ درصد > از دست دادن ملتحمه	d
درجه افقی: درصد درگیری عرضی ملتحمه بولبار ۲ میلی متر بالاتر از سطح فیبروز، بین سطح داخلی حاشیه‌های نازال و خارجی لبه خلفی پلک تحتانی	
۲۵ درصد < از دست دادن ملتحمه	a
۲۵-۵۰ درصد از دست دادن ملتحمه	b
۵۰-۷۵ درصد از دست دادن ملتحمه	c
۷۵ درصد > از دست دادن ملتحمه	d

MMF: Mycophenolate Mofetil, MTX: Methotrexate, AZA: Azathioprine, RTX: Rituximab, IVIG: Intravenous Immunoglobulin, CTX: Cyclophosphamide

تظاهرات چشمی

این درجه به زیر درجات مختلفی تقسیم شود. در Stage III فورنیکس تحتانی درجات شدیدتری از کوتاه‌شدگی را نمایش می‌دهد و منجر به تشکیل سیمبلفارون می‌شود (تصویر ۲b). Stage IV به عنوان end stage OCP شناخته می‌شود و با کراتینیزاسیون سطحی، فقدان کامل فورنیکس تحتانی و وسکولاریزاسیون قرنیه همراه است (تصویر ۲D). فورنیکس تحتانی خیلی سریع‌تر از فورنیکس فوقانی درگیر می‌شود. در نهایت هنگامی که مراحل انتهایی بیماری اتفاق می‌افتد، هیچ قسمتی از سطح ملتحمه سالم باقی نمی‌ماند.^۵

زودترین یافته چشمی در OCP، کونژنکتیویت پاپیلری یک‌طرفه، مزمن و راجعه است که با پیش‌رفت، چشم دوم هم درگیر می‌شود. در بیماران با یافته‌های یک‌طرفه، چشم دوم معمولاً طی ۲ سال علایم بیماری را پیدا می‌کند. Stage I طبقه‌بندی Foster تظاهرات کونژنکتیویت مزمن همراه با فیبروز ساب‌اپی‌تلیال که در معاینه با اسلیت‌لمپ به خوبی مشاهده می‌شود را نشان می‌دهند. در Stage II، فیبروز ساب‌اپی‌تلیال پیش‌رفت نموده و انقباض پیدا می‌کند که منجر به کوتاه شدن فورنیکس تحتانی می‌شود (تصویر ۲A و ۲C) و براساس درصد کوتاه شدن فورنیکس،

شکست اشک (Tear breakup time) می‌شود. در نهایت، اختلال غدد میبومین در اثر اسکار دهانه آن‌ها در لبه پلک، باعث اختلال در لایه چربی اشک می‌شود. در مجموع این اختلالات، باعث ایجاد خشکی چشم شدید در بیماران OCP می‌شود.

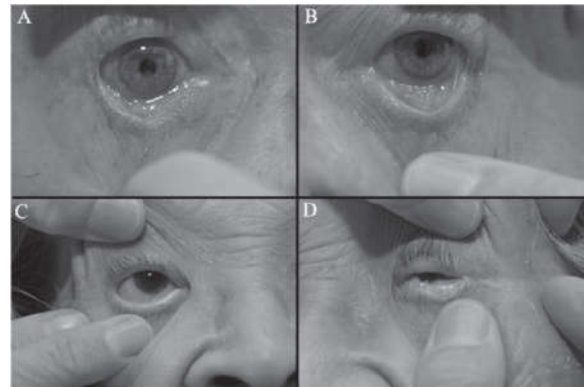
قرنیه دچار تغییرات شدید و جدی می‌شود (خرایش قرنیه، زخم، کراتینیزه شدن، رگ‌زایی و سوراخ شدگی) که منجر به کاهش دید شده و عفونت هم‌زمان، مستعدکننده زخمی و پاره شدن قرنیه است.^۵ کراتوپاتی اولیه^۳، به صورت تاول‌های اپی‌تلیالی قرنیه توصیف شده ولی این یافته خیلی نادر است. اغلب تغییرات ناشی از تاثیر ترکیبی از چند عامل است. آسیب مکانیکی مکرر و مستقیم قرنیه، عارضه غیرمستقیم فیبروز ساب‌اپی‌تلیال است که منجر به اسکار ملتحمه می‌شود. تغییرات فولیکول مزه‌ها و ساختمان پلک‌ها و نیز اختلالات لایه اشکی، منجر به ترقیق و یا قطع شدن اثر روان‌کنندگی اشک و اختلال خاصیت ضد میکروبی آن می‌گردد.^۵

تشخیص‌های افتراقی

OCP لازم است از بیماری‌های متعدد مشابهی که می‌توانند باعث ایجاد کونژنکتیویت سیکاتریسیل مزمن شوند افتراق داده شود. فهرست وسیعی از این بیماری‌ها وجود دارد که از داروها و عفونت‌ها تا بیماری‌های اتوایمیون و بیماری‌های تاولی سیستمیک در آن قرار دارند. در جدول ۳، تشخیص‌های افتراقی و علل احتمالی ایجاد کونژنکتیویت اسکاردهنده ارائه شده است.

درمان

ضروری است درمان، فرآیند ایمنی سیستمیک بیماری و عوارض موضعی چشمی را شامل شود. پزشکان نباید فراموش کنند که OCP یک بیماری سیستمیک است و ارزیابی کامل برای تمام بیماران ضروری است.^۵ عوارضی که امکان درمان دارند مثل خشکی چشم و بلفاروکونژنکتیویت، باید حتماً مدنظر قرار گرفته و درمان شوند. علائم خشکی چشم نیازمند درمان مکرر با پمادهای لوبریکانت فاقد مواد نگهدارنده و احتمالاً بستن پانکتوم اشکی با پلاگ یا سوزاندن هستند. بلفاروکونژنکتیویت نیازمند نظافت روزانه و شدید پلک، کمپرس گرم و در صورت لزوم درمان آنتی‌بیوتیک است. تریکیازیس، دیس‌تیکازیس، انتروپسیون و لاگوفتالموس ممکن است نیاز به درمان جراحی داشته باشند ولی تنها وقتی که التهاب تحت کنترل درآمد می‌توان جراحی را انجام داد چون دستکاری شدید سطح ملتحمه می‌تواند باعث پیشرفت روند سیکاتریسیل ملتحمه شود.^۵



تصویر ۲- مراحل پمفیگوئید اسکار دهنده چشمی (OCP). (A) چشم راست بیمار دچار OCP که کوتاه‌شدگی فورنیکس تحتانی ولی بدون التهاب فعال را نشان می‌دهد و Stage 2 تقسیم‌بندی Foster محسوب می‌شود. (B) چشم چپ هم‌ماه بیماری تصویر A که همراه است با کوتاه‌شدگی فورنیکس تحتانی و تشکیل سیمبلفارون و Stage 3 تقسیم‌بندی Foster است. (C) چشم راست بیمار دچار OCP بعد از درمان گسترده با سیکلوفسفامید. کوتاه‌شدگی فورنیکس تحتانی ولی بدون التهاب فعال مشاهده می‌شود و Stage 2 تقسیم‌بندی Foster است. (D) چشم چپ همان بیمار شکل C که مرحله انتهایی OCP و Stage 4 تقسیم‌بندی Foster است. به فقدان فورنیکس فوقانی و تحتانی و وسکولاریزاسیون قرنیه توجه شود.

فیبروز ساب‌اپی‌تلیال، مسیر مشترک نهایی است که در تمامی بیماران مراجعه‌کننده مشاهده می‌شود. پلک‌ها تغییرات متعددی پیدا می‌کنند و کیسه ملتحمه (Conjunctival sac) به تدریج ولی اجتناب‌ناپذیر بسته می‌شود. محل تقاطع پوست و مخاط کراتینیزه می‌شود، در اثر اسکار ایجاد شده، فولیکول‌های مزه‌ها مسیریهای انحرافی پیدا می‌کنند و تریکیازیس (تصویر ۱b) و یا دیستیکازیس ایجاد می‌شود و نیز موقعیت پلک‌ها در اثر انتروپسیون و لاگوفتالموس ایجاد شده تغییر می‌کند. پیچیده شدن تغییرات پلک، در اثر بلفاروکونژنکتیویت است. بیماران با OCP مستعد افزایش کلونیزه شدن میکروب‌ها در اثر پیشرفت بیماری هستند^{۲۹} که می‌تواند تا حدودی ناشی از اختلال لایه اشکی و ناپایداری آن و مشکلات پلک زدن باشد. شایع‌ترین عامل بیماری‌زا، استافیلوکوک اورئوس است. اختلالات ایجاد شده، منجر به افزایش التهاب ملتحمه شده و یک سیکل معیوب ایجاد می‌شود.

خشکی چشم شدید، یک یافته تاخیری در OCP است که ناشی از تغییرات در هر سه لایه فیلم اشکی می‌باشد.^۵ پیشرفت اسکار ملتحمه، منجر به انسداد مجاری غدد اشکی اصلی و فرعی می‌شود و در بخش آبی لایه اشکی اختلال ایجاد می‌کند. از بین رفتن سلول‌های جامی‌شکل، در سیر بیماری دیرنگام ایجاد می‌شود^{۲۴} و باعث کاهش قسمت موکوس لایه اشکی و کوتاه شدن زمان

جدول ۳- علت‌های کونژنکتیویت اسکاردهنده (سیکاتریزان)

آسیب

آسیب‌های شیمیایی- سوختگی حرارتی- آسیب مکانیکی- تخریب به علت پرتوها- جراحی ملتحمه- فیستول کاروتید کاورنوس

عوامل دارویی

سیستمیک: پراکتولول- D پنی‌سیلین‌آمین

موضعی: اپی‌نفرین- اکوتیوفات- پیلوکارپین- یدو کسوریدین

عفونت‌ها

باکتریایی: کورینه‌باکتریوم دیفتریه- استرپتوکوک بتا همولیتیک- نایسریا گونوره‌آ

ویروسی: آدنوویروس- کونژنکتیویت هرپسی

کلامیدیا: تراخم- لنفوگرانولوم ونوردم

بیماری‌های سیستمیک بولوس

توکسیک اپیدرمال نکرولیس (TEN)- پمفیگوس ولگاریس

اتوایمیون

پمفیگوئید سیکاتریسیل چشمی- سندرم استیونس جانسون- اسکروزیس منتشر پیش‌رونده- لوپوس- سندرم شوگرن- گرانولوماتوز وگنر- سارکوییدوز

ملتحمه‌ای

بلغارو کونژنکتیویت روزاسه- سایر علل عفونی کونژنکتیویت

منجر به قطع درمان شده در ۹/۹، ۵۱/۲۵ و ۹۰/۲۸ بیماران ایجاد شده است^{۳۲-۳۴}. آنمی همولیتیک شایع‌ترین علت قطع درمان بوده است. سایر عوارض شامل راش‌های پوستی، ضعف و مشکلات گوارشی مثل اسهال بوده‌اند^{۳۳،۳۴}.

از عوارض با شیوع کم‌تر می‌توان به لکوپنی و ترومبوسیتوپنی، مشکلات سیستم عصبی مرکزی (سردرد، وزوز گوش، کاهش حس)، آلرژی و مشکلات کبدی یا کلیوی اشاره نمود^{۳۲-۳۴}. به عنوان یک روش جایگزین کم‌عارضه‌تر نسبت به داپسون، می‌توان از سولفاپیریدین یا پیش‌داروی خوراکی آن یعنی سولفاسالازین استفاده کرد^{۳۱}. سولفاسالازین به وسیله باکتری‌های روده به سولفاپیریدین و ۵- استیل سالیسیلیک اسید شکسته می‌شود. احتمال وقوع عوارض بین ۳۱ تا ۳۳ درصد ذکر شده و همولیز نسبت به داپسون کم‌تر شایع است^{۳۳،۳۴}.

ب- مایکوفنولات موفیتل (MMF)

داپسون و سولفاپیریدین در کنترل التهاب ضعیف‌تر از MMF عمل می‌کنند. MMF از طریق مهار انتخابی آنزیم بیوسنتز پورین یعنی اینوزین مونوفسفات دهیدروژناز (IMPDH) باعث تضعیف سیستم ایمنی می‌شود^{۳۵}. در مطالعه Saw و همکاران^{۳۴} میزان کلی موفقیت درمان با MMF، ۳۸-۴۷ درصد در مقایسه با ۵۹ درصد موفقیت داپسون/ سولفاپیریدین بود. میزان کلی عدم موفقیت درمان نیز با MMF، ۳۵-۲۳ درصد و با داپسون/ سولفاپیریدین ۱۹ درصد بود. در مطالعه دیگری در ۱۹ چشم از ۱۰ بیمار با OCP که با MMF درمان شده بودند (یک گرم دو بار در روز، متوسط طول مدت درمان با MMF، ۶۹ ماه)، کنترل کامل التهاب در ۱۱ چشم از ۱۲ چشم ۶ بیمار (۵۸ درصد) که در مرحله IIIa یا بالاتر بود طی پی‌گیری ۶/۱ سال به دست آمد. در مطالعه دیگری، Daniel و همکاران^{۳۵} میزان کنترل التهاب بیش‌تری را در بیماران OCP گزارش کردند (۱۲ از ۱۸ بیمار [۷۰ درصد]) ولی دوره پی‌گیری بیماران یک سال بود.

هم‌چنین در گزارشات، میزان قطع داروی MMF به علت عوارض جانبی، کم‌تر از سایر داروهای ضدایمنی بوده است^{۳۴،۳۶}. بنابراین در بیماران با OCP که عوارض تهدیدکننده بینایی ندارند، بهتر است MMF خط اول درمان باشد، قبل از این که بخواهیم داروهای ضدایمنی قوی‌تر و با عوارض بیش‌تر را تجویز کنیم^{۳۴،۳۶}.

ج- متوترکسات (MTX) و آزاتیوپرین

به عنوان جایگزین MMF می‌توان از داروهای دیگری مثل

هدف اصلی درمان، کنترل التهاب و پیش‌گیری از ایجاد اسکار است. قبل از آغاز درمان لازم است تمام بیماران آزمایش‌های اولیه جهت ارزیابی عملکرد کبد و کلیه، شمارش سلول‌های خونی (CBC) و آزمایش بررسی کمبود گلوکز و فسفات دهیدروژناز (G6PD) را انجام دهند. گاهی لازم می‌شود بیش از یک داروی تضعیف‌کننده ایمنی برای کنترل التهاب استفاده شود. در ضمن باید در نظر داشت که داروهای تضعیف‌کننده ایمنی، تنها می‌توانند روند التهابی را کنترل نموده و از ایجاد اسکار پیش‌گیری کنند ولی نمی‌توانند صدمات ایجاد شده را به حالت اول برگردانند^{۳۵}. در ادامه، درمان‌های دارویی موجود به ترتیب مورد بررسی قرار می‌گیرند.

الف- مشتقات سولفون

درمان خط اول برای موارد خفیف تا متوسط OCP، داپسون (۱ mg/kg/day و دوز حداکثر ۲۰۰ mg/kg/day)، سولفاپیریدین (۵۰۰ میلی‌گرم، یک یا دو بار در روز) و یا سولفاسالازین (۱-۴) است که همگی اثرات ضدالتهابی و ضد میکروبی دارند. این داروها مشتقات سولفون هستند و در بیماران با حساسیت سولفا و یا در بیماران با کمبود G6PD ممنوعیت دارند^{۳۱}.

از بین مشتقات سولفون، داپسون بالاترین تعداد عوارض را در درمان OCP داشته است که در ۳ مطالعه این نتایج تکرار شده‌اند (۹/۹، ۵۱/۴۳ و ۹۰/۳۳ بیمار)^{۳۲-۳۴}. در این مطالعات، عوارضی که

درصد) و آنمی (۳۸/۸ درصد) بود. لکوپنی شدید (۱۶/۱ درصد) و سرطان شامل سرطان مثانه (۱۳ درصد) عوارض ناشایع هستند. ۲۷ نفر از ۶۹ بیمار به علت عوارض، مجبور به قطع درمان با سیکلوفسفامید شدند. با وجود قطع درمان، در ۷۴ درصد از این بیماران کنترل التهاب با متوسط دوره درمان ۸ ماهه سیکلوفسفامید حاصل شد که نشان می‌دهد احتمالاً در بیمارانی که عامل خطر مثل وجود تریکیازیس، جراحی قبلی پلک یا درگیری اولیه مری ندارند، دوره کوتاه‌تر درمان با سیکلوفسفامید می‌تواند موثر باشد. سیکلوفسفامید به علت احتمال بروز عوارض تهدیدکننده حیات باید همیشه با احتیاط شروع شود.

ه- درمان با ایمونوگلوبولین وریدی

(Intravenous Immunoglobulin Therapy: IVIg)

در بیمارانی که به درمان معمول مقاوم هستند (یعنی mg ≥ 60 در روز پردنیزولون برای ۶ هفته همراه با داروهای ضدایمی برای ۱۲-۱۰ هفته) یا ممنوعیت شروع یا عوارض شدید درمان‌های معمول و یا بیماری سریعاً پیش‌رونده غیرقابل کنترل دارند، لازم است درمان با ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg) شروع شود.^{۴۲}

IVIg با دوز ۲-۳ g/kg در هر سیکل تجویز می‌شود که به صورت انفوزیون ۵-۴ ساعته و برای ۳ روز متوالی در هر ماه تزریق می‌گردد.^{۳۱} سیکل‌ها هر ۲-۴ هفته یک بار با توجه به شدت بیماری تکرار می‌شوند. اگر بیماری به طور موثر کنترل شد (فقدان ضایعات جدید برای حداقل ۳ هفته) درمان را می‌توان به آهستگی کاهش داد.^{۴۲} Sami و همکاران^{۴۳} نتایج طولانی‌مدت درمان را در ۱۰ بیمار با Stage III که حداقل یکی از چشم‌ها با سیکل‌های متعدد IVIg (۲۰-۴۲ سیکل) درمان شده بودند، گزارش کردند. در ۸ نفر از ۱۰ بیمار که پروتکل درمانی را کامل کردند، کنترل بیماری برای مدت پی‌گیری متوسط ۳۵ ماه پایدار بود. در ۲ بیمار که درمان را قطع کردند، بیماری پیش‌رفت کرده و منجر به نابینایی شد. احتمال ایجاد عوارض با IVIg معمولاً کم‌تر از ۱ درصد است.^{۴۲}

و- داروهای Anti-TNF- α

تجربه استفاده از سایر داروهای بیولوژیک مانند داروهای Anti-TNF- α برای درمان MMP محدود است.^{۴۴-۴۷} در سه مقاله گزارش مورد برای بیماران با MMP چشمی که در آن‌ها درمان با سیکلوفسفامید یا IVIg ناموفق بود، درمان بیولوژیک شروع شد. تنها بعد از اضافه کردن درمان با Etanercept (۲۵ میلی‌گرم زیرجلدی ۲ بار در هفته) یا مونوتراپی با Infliximab (حدوداً

Methotrexate (MTX)، ۱۵-۱۰ میلی‌گرم هفتگی، حداکثر دوز ۲۵ میلی‌گرم هفتگی) و یا Azathioprine (Aza)، ۲ mg/kg/day، حداکثر دوز ۳ mg/kg/day) استفاده نمود.^{۱۸} McCluskey و همکاران^{۳۷} گزارش کردند که یک دوره درمان ۱۵ ماهه با MTX می‌تواند منجر به کنترل یا مهار التهاب ملتحمه در ۱۰ از ۱۲ بیمار با MMP (۸۳ درصد) طی پی‌گیری‌های ۳۰/۲ ماهه شود. ۴ نفر از این بیماران در مرحله I-IIc و ۸ نفر در مرحله IIb-IIId از بیماری بودند. تنها در ۲۴ درصد از بیماران، عوارض منجر به قطع MTX شد که این عوارض برگشت‌پذیر بودند. شایع‌ترین عوارض مشکلات گوارشی (۵۰ درصد)، خستگی و آلوسپی بدون اسکار خفیف (هر کدام ۱۷ درصد) بودند که اغلب طی ۳ ماه اول درمان بروز می‌کنند. در این مطالعه پیشنهاد شد که مونوتراپی با MTX به عنوان درمان خط اول OCP استفاده شود.^{۳۷}

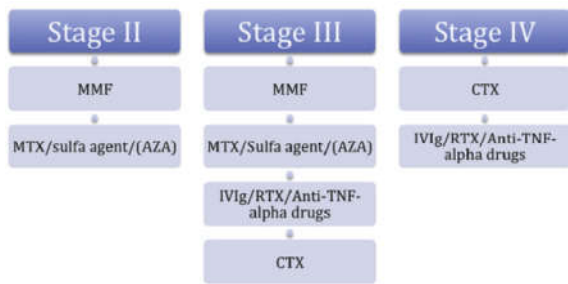
MTX در مقایسه با MMF عوارض بیش‌تری دارد که مهم‌ترین آن‌ها فیروز کبدی و ریوی برگشت‌پذیر است و طی درمان طولانی‌مدت ممکن است ایجاد شود.^{۳۸،۳۹}

برخلاف MMF و MTX، آزاتیوپرین میزان موفقیت درمان کم‌تر و تقریباً مشابه داپسون و سولفاپیریدین (۴۷ درصد) را نشان داده است. قطع دارو به علت ایجاد عوارض (مشکلات گوارشی، سردرد، خستگی، سرگیجه، افزایش آنزیم کبدی و سرکوب مغز استخوان) در این دارو بیش‌تر از سایر داروهای ضدایمی بوده است.^{۳۹،۴۰}

د- سیکلوفسفامید

اگر درمان با داروهای ذکر شده در بالا موفقیت‌آمیز نبوده و التهاب شدید ملتحمه وجود داشته باشد، می‌توان از سیکلوفسفامید (۱-۲ mg/kg/day) در ترکیب با پردنیزولون خوراکی با دوز اولیه ۱ mg/kg/day، استفاده کرد.^{۳۱}

در مطالعه Thorne و همکاران^{۴۱}، کنترل بیماری در ۴۰ نفر از ۴۴ بیمار (۹۰/۹ درصد) با OCP طی ۲ سال و بعد از یک دوره ۱۲-۱۸ ماه درمان با سیکلوفسفامید، حاصل شد. Saw و همکاران^{۳۴} نیز گزارش کردند که در التهاب‌های بسیار شدید، یک دوره ۱۲ ماهه درمان با سیکلوفسفامید، موفق‌ترین روش درمان بوده است (موفقیت کلی ۶۹ درصد). متاسفانه عوارضی که منجر به قطع درمان شده، در ۳۱ درصد بیماران گزارش شده است و شامل پان‌سیتوپنی تهدیدکننده حیات و هیپاتوتوکسیسیته می‌باشد.^{۳۴} در مطالعه Thorne و همکاران^{۴۱} شایع‌ترین عوارض شامل انواع عفونت‌ها (۴۸/۶ درصد)، پنومونی (۵/۸ درصد)، هماچوری (۴۵/۵ درصد): هماچوری منجر به قطع دارو ۲۴/۲



تصویر ۳- استراتژی پلکانی درمان دارویی OCP. اگر بعد از ۲-۳ ماه از شروع درمان هر مرحله، التهاب کنترل نشد، تغییر درمان پیشنهاد می‌شود.

درمان جراحی

درمان جراحی OCP با مشکلات متعددی همراه است: کنترل مناسب دارویی بیماری قبل از جراحی لازم است با وجود آن، جراحی مستعد شکست می‌باشد و ممکن است بیماری را وخیم‌تر کند. در موارد استفاده از پرده آمیوتیک جهت بازسازی فورنیکس که در بیماری‌های اسکاردهنده سطح چشم استفاده می‌شود، ممکن است بعد از عمل با پیشرفت التهاب و اسکار، اثر آن از بین برود و مختل شود.^{۴۹}

Illar و Daya^{۵۰} تجربه خود را در نتایج طولانی‌مدت پیوند آلوگرافت کراتولیمبال برای درمان بیماری‌های شدید سطح چشم منتشر کرده‌اند. دو مورد از ۲۰ بیمار مبتلا به OCP بودند (۲ از ۲۳ چشم). سطح چشم این بیماران به شدت همراه با کراتینیزاسیون‌های راجعه، التهاب مکرر و سیمبلفرون بود. درمان جراحی در هر دو بیمار موفق به بازگرداندن اپی‌تلیوم طبیعی قرینه نشد و در نهایت هر دو بیمار نیاز به قرینه مصنوعی (کراتوپروستز) پیدا کردند.

بازسازی طولانی‌مدت سطح چشم در بیماری‌های شدید سطح چشم، با استفاده از تکنیک پیوند غشا آمیوتیک به اضافه پیوند سلول‌های بنیادی در کم‌تر از نصف موارد، موفقیت‌آمیز بوده است.^{۵۱} نقص اپی‌تلیومی مقاوم به درمان، مهم‌ترین عارضه بعد از عمل است. جهت غلبه بر این مشکل، کشت زنده سلول‌های اپی‌تلیوم قرینه (in-vitro cultivation) روی غشا آمیوتیک استفاده شده است. وقتی که اپی‌تلیوم کشت داده شده قرینه همراه با غشا آمیوتیک انتقال داده می‌شود، انتظار می‌رود که سطح قرینه به سرعت اپی‌تلیالیزه شود.

Shimazaki و همکاران^{۵۲} نتایج کوتاه‌مدت انتقال سلول‌های اپی‌تلیالی قرینه/ لیمبوس کشت داده شده همراه با غشا آمیوتیک

(۵ mg/kg به صورت انفوزیون)، بیماری کنترل شده یا بهبودی حاصل شده است.^{۴۴-۴۷}

در یک مطالعه تصادفی کنترل شده در ۳۰ بیمار، که بیش‌تر آن‌ها (۷۳/۳ درصد) مبتلا به MMP چشمی خیلی شدید بودند، El Darouti و همکاران^{۴۷}، تاثیر اضافه کردن پنتوکسی‌فیلین (PTX)، ۴۰۰ میلی‌گرم وریدی ۳ بار در روز طی ۶ ماه) به درمان ترکیبی استروئید و سیکلوفسفامید را بررسی نمودند. این بیماران طی دوره پی‌گیری ۱۸ ماهه، نسبت به بیماران با درمان استروئید و سیکلوفسفامید، پاسخ بالینی بهتر (۸۰ درصد در مقابل ۶۰ درصد) داشتند و فاقد عود بیماری (صفر درصد در مقابل ۴۲/۸۵ درصد) بودند. در ضمن در گروهی که با PTX درمان شده بودند، کاهش واضح سطح سرمی TNF- α و بهبود بافت‌شناسی انفیلتراسیون التهابی و فیبروز ملتحمه مشهود بود.

ز - Rituximab (RTX)

Rituximab یک آنتی‌بادی مونوکلونال است که B cell ها را نابود می‌کند. بر طبق مقاله Foster و همکاران^{۴۸} در بیمارانی که دارای پاسخ ضعیف یا فاقد پاسخ درمانی به منوتراپی IVIg برای یک دوره حداقل یک ساله هستند، ترکیب RTX و IVIg اندیکاسیون دارد (RTX: anti CD20 ۳۷۵mg/m^۲، هفتگی برای ۸ هفته متوالی، سپس ماهیانه برای ۴ ماه متوالی). آن‌ها یک بررسی گذشته‌نگر روی ۶ بیمار با نابینایی در یک چشم و التهاب پایدار چشمی انجام دادند. این بیماران به طور متوسط با ۱۲ تزریق RTX و ۲۵ تزریق IVIg درمان شدند. بعد از ۱۱ ماه از تکمیل شدن پروتکل درمانی، حدت بینایی اصلاح‌شده و مرحله بیماری، ثابت باقی ماند و پیشرفتی مشاهده نشد.

توصیه می‌شود که برای شروع درمان ضدایمنی در MMP چشمی، از داروهایی که به خوبی تحمل می‌شوند مانند MMF و یا MTX با توجه به تاثیر آن استفاده شود (میزان موفقیت در MMF: ۵۸-۵۹ درصد و در MTX: ۷۰ درصد) در صورت عدم موفقیت در کنترل التهاب توسط MMF یا MTX، داپسون/ سولفاپیریدین یا سیکلوفسفامید همراه با پردنیزولون پیشنهاد می‌شود (میزان موفقیت در داپسون: ۴۵-۵۵ درصد، سولفاپیریدین: ۳۸-۴۵ درصد، سیکلوفسفامید + پردنیزولون: ۶۹-۹۱ درصد). از آنجا که درمان با سیکلوفسفامید عوارض زیادی دارد، درمان با IVIg و یا داروهای بیولوژیک باید به عنوان جایگزین مدنظر باشند.^{۳۱} در تصویر ۳، خلاصه درمان‌های دارویی ذکر شده است.

قبل از عمل از جمله عملکرد لایه اشکی و وضعیت مناسب آدنکسها و ضمامم خارجی سطح چشم است. بعد از انجام عمل، عدم موفقیت پیوند کراتولیمبال، احتمالاً مربوط به التهاب پایدار، خشکی شدید چشم و یا پس زدن پیش‌رونده و بدون علامت پیوند کراتولیمبال است.^{۵۳}

نتیجه‌گیری

OCP یکی از علل اصلی کونژنکتیویت‌های سیکاتریزان همراه با ناراحتی (موربیدیته) شدید سطح چشم است و اغلب در بیمارانی که یافته‌های خارج چشمی ندارند تا مراحل پیش‌رفته بیماری تشخیص داده نشده و به تعویق می‌افتد.

تاکنون چندین روش درجه‌بندی برای بیماری ذکر شده که استفاده از آنها می‌تواند به تشخیص مرحله بیماری کمک کند. تضعیف ایمنی سیستمیک برای درمان بیماری ضروری است. داروهای بیولوژیک جدیدتر، در کنترل بیماران به ویژه موارد مقاوم به درمان، تا حدودی نتایج مناسب داشته‌اند. درمان جراحی برای کنترل عوارض باقی‌مانده سطح چشم، بسیار چالش‌برانگیز است و پیش‌آگهی بینایی طولانی‌مدت ضعیف می‌باشد. اگر بیماری در مراحل اولیه و زود تشخیص داده شده و درمان آغاز شود، پیش‌آگهی بینایی خیلی بهتر خواهد بود. پیش‌رفت‌های بیشتر در زمینه تشخیص زودهنگام و دقیق بیماری می‌تواند در آینده به بهبود نتایج بیماری کمک کند.

را جهت درمان اختلال سلول‌های بنیادی لیمبوس در بیماران با بیماری شدید سطح چشمی گزارش کردند. سه نفر از ۱۳ بیمار، مبتلا به OCP بودند (۳ چشم از ۱۳ چشم)، که ۲ چشم تحت پیوند سلول‌های اپی‌تلیالی کشت شده از چشم فرد مرده (کاداور) و یک چشم تحت پیوند از یکی از اعضا فامیل (۵۰ درصد قرابت آنتی‌ژن لکوسیت‌های انسانی) قرار گرفتند. برای تمامی بیماران بعد از عمل، سیکلوسپورین A سیستمیک تجویز شد. در ۲ مورد از ۳ چشم، جایگزینی نسبی اپی‌تلیوم ملتحمه روی قرنیه صورت گرفت (در یکی از چشم‌ها، حتی سیمبلفارون تشکیل شد). چشم سوم هم دچار نقص پایدار اپی‌تلیوم شد که در نهایت منجر به پارگی قرنیه گردید. این گزارش تا حدودی نشان می‌دهد که میزان موفقیت پیوند سلول‌های اپی‌تلیالی کشت شده قرنیه/ لیمبوس بر روی غشا آمینوتیک از روش رایج پیوند لیمبال و غشا آمینوتیک برای درمان اختلال شدید سلول‌های بنیادی چندان متفاوت نیست.

Solomon و همکاران^{۵۳} نتایج طولانی‌مدت بازسازی سطح چشم، شامل پیوند آلوگرافت کراتولیمبال و پیوند غشا آمینوتیک با یا بدون پیوند قرنیه در بیماران با نقص کامل سلول‌های بنیادی لیمبال را بررسی کردند. نتایج مطالعه نشان داد که به ترتیب ۵۳/۶ درصد و ۴۴/۶ درصد چشم‌ها بعد از ۳ سال و ۵ سال، حدت بینایی مساوی یا بهتر از ۲۰/۲۰۰ را حفظ کردند. پیش‌آگهی یک پیوند آلوگرافت کراتولیمبال موفق و تا حدود زیادی وابسته به شرایط

منابع

- Chan LS, Ahmed AR, Anhalt GJ, et al. The first international consensus on mucous membrane pemphigoid: definition, diagnostic criteria, pathogenic factors, medical treatment, and prognostic indicators. *Arch Dermatol* 2002;138:370-379.
- Eschle-Meniconi ME, Ahmad SR, Foster CS. Mucous membrane pemphigoid: an update. *Curr Opin Ophthalmol* 2005;16:303-307.
- Holsclaw DS. Ocular cicatricial pemphigoid. *Int Ophthalmol Clin* 1998;38:89-106.
- Lever WF. Pemphigus. *Medicine* 1953;32:1-123.
- Kirzhner M, Jakobiec FA. Ocular cicatricial pemphigoid: a review of clinical features, immunopathology, differential diagnosis, and current management. *Semin Ophthalmol* 2011;26:270-277.
- Foster CS. Cicatricial pemphigoid. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1986;84:527-663.
- Neumann R, Tauber J, Foster CS. Remission and recurrence after withdrawal of therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1991;98:858-862.
- Foster CS. Cicatricial pemphigoid. In: Krachmer JH, Mannis MJ, Holland EJ, eds. *Cornea: Fundamentals, Diagnosis, and Management*. Vol. 1, 3rd ed. Philadelphia: Mosby Elsevier Inc.; 2011:591-599.
- Oyama N, Setterfield JF, Powell AM, et al. Bullous pemphigoid antigen II (BP180) and its soluble extracellular domains are major autoantigens in mucous membrane pemphigoid: the pathogenic relevance to HLA class II alleles and disease severity. *Br J Dermatol* 2006;154:90-98.
- Bagan J, Lo Muzio L, Scully C. Mucous membrane pemphigoid. *Oral Dis* 2005;11:197-218.
- Tyagi S, Bhol K, Natarajan K, et al. Ocular cicatricial pemphigoid antigen: partial sequence and biochemical characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:14714-14719.
- Razzaque MS, Foster CS, Ahmed AR. Role of macrophage migration inhibitory factor in conjunctival pathology in ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1174-1181.
- Razzaque MS, Foster CS, Ahmed AR. Role of collagen-binding heat shock protein 47 and transforming growth factor-beta1 in conjunctival scarring in ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1616-1621.
- Razzaque MS, Foster CS, Ahmed AR. Role of connective tissue growth factor in the pathogenesis of conjunctival scarring in ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:1998-2003.
- Razzaque MS, Ahmed BS, Foster CS, et al. Effects of IL-4 on

- conjunctival fibroblasts: possible role in ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:3417-3423.
16. Razzaque MS, Foster CS, Ahmed AR. Role of macrophage migration inhibitory factor in conjunctival pathology in ocular cicatricial pemphigoid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1174-1181.
 17. Dudenhofer EJ, Nouri M, Gipson IK. Histopathology of explanted collar button keratoprotheses: a clinicopathologic correlation. *Cornea* 2003;22:424-428.
 18. Ahmed M, Zein G, Khawaja F, et al. Ocular cicatricial pemphigoid: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Prog Retin Eye Res* 2004;23:579-592.
 19. Radford CF1, Rauz S, Williams GP, et al. Incidence, presenting features, and diagnosis of cicatrizing conjunctivitis in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2012;26:1199-1208.
 20. Tauber J, Sainz de la Maza M, Foster CS. Systemic chemotherapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 1991;10:185-195.
 21. Ahuero AE, Jakobiec FA, Bhat P, et al. Paraneoplastic conjunctival cicatrization: two different pathogenic types. *Ophthalmology* 2010;117:659-564.
 22. Sacks EH, Jakobiec FA, Wieczorek R, et al. Immunophenotypic analysis of the inflammatory infiltrate in ocular cicatricial pemphigoid. Further evidence for a T cell-mediated disease. *Ophthalmology* 1989;96:236-243.
 23. Fiore JM, Perry HD, Donnenfeld ED, et al. Pemphigus vulgaris: bilateral plica semilunaris involvement. *Cornea* 2011;30:357-359.
 24. Mondino BJ, Brown SI. Ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1981;88:95-100.
 25. Foster CS, Wilson LA, Ekins MB. Immunosuppressive therapy for progressive ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 1982;89:340-353.
 26. Rowsey JJ, Macias-Rodriguez Y, Cukrowski C. A new method for measuring progression in patients with ocular cicatricial pemphigoid. *Arch Ophthalmol* 2004;122:179-184.
 27. Tauber J, Jabbur N, Foster CS. Improved detection of disease progression in ocular cicatricial pemphigoid. *Cornea* 1992;11:446-451.
 28. Reeves GM, Lloyd M, Rajlawat BP, et al. Ocular and oral grading of mucous membrane pemphigoid. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250:611-618.
 29. Mondino BJ. Cicatricial pemphigoid and erythema multiform. *Int Ophthalmol Clin* 1983;23:63-79.
 30. Gazala JR. Ocular pemphigus. *Am J Ophthalmol* 1959;45:355.
 31. Sobolewska B, Deuter C, Zierhut M. Current medical treatment of ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Surf* 2013;11:259-266.
 32. Doan S, Lerouic JF, Robin H, et al. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with sulfasalazine. *Ophthalmology* 2001;108:1565-1568.
 33. MMiserocchi E, Baltatzis S, Roque MR, et al. The effect of treatment and its related side effects in patients with severe ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2002;109:111-118.
 34. Saw VP, Dart JK, Rauz S, et al. Immunosuppressive therapy for ocular mucous membrane pemphigoid strategies and outcomes. *Ophthalmology* 2008;115:253-261.
 35. Daniel E, Thorne JE, Newcomb CW, et al. Mycophenolate mofetil for ocular inflammation. *Am J Ophthalmol* 2010;149:423-432.
 36. Doycheva D, Deuter C, Blumenstock G, et al. Long-term results of therapy with mycophenolate mofetil in ocular mucous membrane pemphigoid. *Ocul Immunol Inflamm* 2011;19:431-438.
 37. McCluskey P, Chang JH, Singh R, et al. Methotrexate therapy for ocular cicatricial pemphigoid. *Ophthalmology* 2004;111:796-801.
 38. Barrera P, Laan RF, van Riel PL, et al. Methotrexate-related pulmonary complications in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1994;53:434-439.
 39. Visser K, Van der Heijde DM. Risk and management of liver toxicity during methotrexate treatment in rheumatoid and psoriatic arthritis: a systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:1017-1025.
 40. Pasadhika S, Kempen JH, Newcomb CW, et al. Azathioprine for ocular inflammatory diseases. *Am J Ophthalmol* 2009;148:500-509.
 41. Thorne JE, Woreta FA, Jabs DA, et al. Treatment of ocular mucous membrane pemphigoid with immunosuppressive drug therapy. *Ophthalmology* 2008;115:2146-2152.
 42. Ahmed AR, Dahl MV. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. *Arch Dermatol* 2003;139:1051-1059.
 43. Sami N, Letko E, Androudi S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in patients with ocular-cicatricial pemphigoid: a long-term follow-up. *Ophthalmology* 2004;111:1380-1382.
 44. Canizares MJ, Smith DI, Connors MS, et al. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with etanercept in 3 patients. *Arch Dermatol* 2006;142:1457-14561.
 45. Prey S, Robert PY, Drouet M, et al. Treatment of ocular cicatricial pemphigoid with the tumour necrosis factor alpha antagonist etanercept. *Acta Derm Venereol* 2007;87:74-75.
 46. Heffernan MP, Bentley DD. Successful treatment of mucous membrane pemphigoid with infliximab. *Arch Dermatol* 2006;142:1268-1270.
 47. El Darouti MA, Fakhry Khattab MA, Hegazy RA, et al. Pentoxifylline (anti-tumor necrosis factor drug): effective adjuvant therapy in the control of ocular cicatricial pemphigoid. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:529-537.
 48. Foster CS, Chang PY, Ahmed AR. Combination of rituximab and intravenous immunoglobulin for recalcitrant ocular cicatricial pemphigoid: a preliminary report. *Ophthalmology* 2010;117:861-869.
 49. Hingorani M, Lightman S. Ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:373-378.
 50. Illari L, Daya SM. Long-term outcomes of keratolimbal allograft for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2002;109:1278-1284.
 51. Foster CS, de la Maza MS. Ocular cicatricial pemphigoid review. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2004;4:435-439.
 52. Shimazaki J, Aiba M, Goto E, et al. Transplantation of human limbal epithelium cultivated on amniotic membrane for the treatment of severe ocular surface disorders. *Ophthalmology* 2002;109:1285-1290.
 53. Solomon A, Ellies P, Anderson DF, et al. Long-term outcome of keratolimbal allograft with or without penetrating keratoplasty for total limbal stem cell deficiency. *Ophthalmology* 2002;109:1159-1166.