

## گزارش مورد: القای ویتیلیگو با داروی دیفن‌سیپرون

دکتر محمد علی نیلفروش زاده<sup>۱</sup>، دکتر گلاویژ کشت‌مند<sup>۲</sup>، دکتر فریبا جعفری<sup>۳</sup>، دکتر عباس خیرخواه<sup>۴</sup>

### گزارش مورد

#### چکیده

**مقدمه:** دیفن‌سیپرون (DCP) یک آلرژن تماسی است که در درمان اختلال‌های پوستی مانند Alopecia areata کاربرد دارد. ویتیلیگو عارضه‌ی نادر شناخته شده‌ای است که در اثر درمان با دیفن‌سیپرون در موضع درمان و همچنین مناطق دور از درمان تشکیل می‌شود.

**گزارش مورد:** در این مطالعه، مردی ۳۷ ساله مبتلا به بیماری پیشرفته‌ی Alopecia، و نیز ریزش ابرو و مژه گزارش می‌شود. وی دارای لکه‌های ویتیلیگو (لکه‌های سفیدرنگ) روی پوست سر و بازو بود که این لکه‌ها فاصله‌ی زیادی از محل مصرف داروی دیفن‌سیپرون داشت. بیمار دوم خانمی ۴۲ ساله بود که با سابقه‌ی ۲۵ ساله‌ی ریزش مو و همچنین مصرف ۳ ماهه‌ی داروی دیفن‌سیپرون همراه با تعدادی لکه‌ی سفید روی پوست سر با فاصله از محل استفاده از دارو در هفته‌ی ششم گزارش شده است. با توجه به نبود سابقه‌ی خانوادگی ویتیلیگو در هر ۲ مورد گزارش شده، فرضیه‌ی ویتیلیگوی نهفته مورد تأیید قرار نگرفت. تست مثبت Patch در بازوی چپ یکی از بیماران نقش مستقیم دیفن‌سیپرون را به عنوان عامل وقوع ویتیلیگو پیشنهاد داد.

**نتیجه‌گیری:** اگرچه پروسه‌ی پیشرفت ویتیلیگو توسط دیفن‌سیپرون غیر قابل پیش‌بینی است و کاهش رنگدانه در پوست ممکن است به طور نامحدود باقی بماند، اما با توجه به موارد مشاهده شده پیشنهاد می‌شود که راجع به اثر نامطلوب این دارو قبل از شروع درمان به بیماران آگاهی کافی داده شود.

**واژگان کلیدی:** ویتیلیگو، دیفن‌سیپرون، گزارش مورد

**ارجاع:** نیلفروش زاده محمد علی، کشت‌مند گلاویژ، جعفری فریبا، خیرخواه عباس. گزارش مورد: القای ویتیلیگو با داروی دیفن‌سیپرون.

مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۶۹): ۲۳۴۶-۲۳۵۱

#### مقدمه

Alopecia areata نوعی اختلال اتوایمن است که توسط ریزش مو شناسایی می‌شود (۱) و به طور تقریبی در ۲ درصد از جمعیت رخ می‌دهد (۲). نحوه‌ی درمان آن به طور گسترده‌ای در میان متخصصان پوست متفاوت است. روش‌های درمان

معمول عبارت از تجویز کورتیکواستروئیدها، محرک‌های موضعی، فوتوشیموتراپی (PUVA یا Ultraviolet A + Psoralen)، ایمنی درمانی تماسی و داروهای بیولوژیکی هستند (۳). تاکنون هیچ درمانی که بتواند دوره‌ی بیماری را تغییر دهد یا دارای مزایای قابل توجه و بلند مدت باشد، نشان داده نشده است

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران و مرکز تحقیقات بیماری‌های پوست و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی و مرکز تحقیقات سرطان، انستیتو سرطان ایران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- دانشیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های پوست و سالک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان و مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۴- مرکز تحقیقات پوست و سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Email: jaffary@pharm.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر فریبا جعفری

شد و سپس این مناطق ۵ ساعت بعد مورد شستشو قرار گرفتند و در چهارمین هفته‌ی درمان، رویش دوباره‌ی مو نشان داده شد. همین طور رویش کامل موهای سر همراه با رویش ابرو و مژه و ریش در ماه سوم نشان داده شد. تعدادی لکه‌ی ویتیلیگو (لکه‌ی سفید) روی پوست سر و بازو دورتر از محل مصرف DPCP مشاهده شدند که این لکه‌ها قبل از درماتیت تماسی از پوست سر قرار گرفته‌اند (شکل‌های ۱ و ۲). موهای سیاه در لکه‌های بی‌رنگ شده روی پوست سر توسط موهای سفید جایگزین شدند. شمارش کامل گلبول‌های خونی و عوامل بیوشیمیایی طبیعی بودند و آزمایش آنتی بادی آنتی نوکلئار منفی بود، اما تیترا آنتی تیروئید پراکسیداز، بالاتر از محدوده‌ی بود (۲۹/۷ که محدوده‌ی طبیعی آن ۱۶ است).

مورد دوم: خانم ۴۲ ساله‌ای بود که ۲۵ سال سابقه‌ی ریزش مو داشت و حدود ۳ ماه قبل از مبتلا شدن به ویتیلیگو تحت درمان با DPCP قرار گرفته بود. اولین نشانه‌ی بیماری وی ریزش مو بود. پس از تشخیص Alopecia areata، وی تحت درمان با کورتیکواستروئیدها به مدت چند سال قرار گرفته بود.



شکل ۱. تعدادی لکه‌ی ویتیلیگو (لکه‌ی سفید) روی پوست سر دورتر از محل مصرف (Diphenylcyclopropenone) DPCP

(۴). آلرژن‌های تماسی شامل دی نیترو کلرو بنزن (DNCB یا ۲,۴-Dinitrochlorobenzene)، دی فیل سیکلوپروپن (Diphenylcyclopropenone) یا (DPCP) و اسکوریک اسید دیبوتیل استر (SADBE یا Squaric acid dibutylester) می‌باشند. مطالعات قبلی نیز نشان داده‌اند که بیماری ویتیلیگو از جمله عوارض نادر و نامطلوب آلرژن‌های موضعی است (۱۵، ۵). این عارضه‌ی ثانویه به علت پایداری نسبت به درمان مورد توجه بسیاری از متخصصان پوست است (۵). در این مطالعه از DPCP (Diphenylcyclopropenone) برای درمان بیماری بزرگسالانی که بیش از ۵۰ درصد پوست سرشان درگیر شده بود، استفاده شد (۶). در حال حاضر ایمنی درمان موضعی با DPCP به عنوان مؤثرترین روش درمان Alopecia areata با محدوده‌ی موفقیت ۴-۸۵ درصد مورد توجه قرار گرفته است (۷). در این مطالعه، ۲ مورد بیمار مبتلا به Alopecia areata که در پی درمان با DCPC مبتلا به ویتیلیگو شدند، معرفی می‌گردند.

### گزارش مورد

مورد اول: مرد ۳۷ ساله‌ای مبتلا به بیماری Alopecia totalis با علامت ریزش ابرو و مژه بود و نازک شدن موهایش از سن ۳۱ سالگی شروع شده بود. وی هیچ گونه سابقه‌ی خانوادگی بیماری ویتیلیگو را گزارش ننموده است. پس از تشخیص بیماری Alopecia areata با داروهای کورتیکواستروئید درمان شد و پاسخ خوبی به این درمان نشان داد، اما با توجه به اثرات نامطلوب، درمان قطع شد و DPCP با دوز ۰/۵ درصد برای ۴ ماه (یک بار در هفته) در مناطقی که ریزش مو داشت، تجویز

ملانوسیت‌های فولیکولی توسط اثرات غیر اختصاصی درماتیت‌های تماسی باشد. لکه‌های ویتیلیگویی در محل تماس با DPCP ممکن است در نتیجه‌ی التهاب و تحریک رنگدانه‌های پوست باشد.

### بحث

علت بیماری Alopecia areata ناشناخته است. مدارک و شواهد اثرشناسی این بیماری هنوز کشف نشده است (۸). در بیمارانی که Alopecia areata در آن‌ها درمان نشده است، نفوذ و تجمع لنفوسیت‌های T در اطراف و داخل فولیکول‌های پیاز مو گزارش شده است (۹). عوامل ژنتیکی مانند نوع HLA (Human leukocyte antigen)، سندرم آتوپیک، آنتی‌بادی‌های تیروئید و بیماری‌های خود ایمنی که با زیر گروه‌های Alopecia areata مرتبط هستند (۳)، همبستگی مکانیسم عملکرد DPCP هنوز به طور واضح مشخص نشده است. همچنین مطرح شده است که از جمله شیوه‌های درمانی مؤثر بر درمان Alopecia areata، از طریق القای درماتیت تماسی آلرژیک است (۸). بیان شده است که سلول‌های T مختلف به مناطق تحت درمان مهاجرت می‌کنند که به افزایش کلیرانس آنتی ژن‌های فولیکولی کمک می‌کند (۳). پیش‌بینی می‌شود میزان پاسخ برای بیماران دارای ۴۹-۲۶ درصد ریزش مو، برابر با ۱۰۰ درصد است و برای بیماران دارای ۷۴-۵۰ درصد ریزش مو برابر ۸۰ درصد، برای بیماران ۹۹-۷۵ درصد ریزش مو برابر ۶۰/۳ درصد و همین‌طور برای بیماران با Alopecia areata کامل برابر ۱۷/۴ درصد می‌باشد (۹). از طرف دیگر، درمان بیماران با DPCP که از بیماری Alopecia areata رنج می‌برند، میزان پاسخ بسیار



شکل ۲. تعدادی لکه‌ی ویتیلیگو (لکه‌ی سفید) روی بازو دورتر از محل مصرف DPCP (Diphenylcyclopropenone)

اما درمان با کورتیکواستروئیدها موفقیت‌آمیز نبود. بنا بر اظهار بیمار، وی از سن ۱۷ سالگی به اندازه‌ی یک سکه در پوست سر و بدنش ریزش مو داشته است که این مناطق نامنظم کروی شکل، با ابعاد متنوع از ۱ تا ۲ سانتی‌متر در نواحی پس سر و قسمت آهیانه‌ای مشاهده شدند. این بیمار، سابقه‌ی خانوادگی بیماری ویتیلیگو را نداشت. بیمار با تزریق کورتیکواستروئید داخل منطقه‌ی بدون مو و مینوکسیدیل موضعی، درمان شد؛ اما با توجه به ادامه‌ی ریزش مو، DPCP ۵/۰ درصد موضعی یک بار در هفته تجویز شد. درمان منجر به اولین نشانه‌ی رشد دوباره‌ی موهای سفید در هفته‌ی ششم شد و همچنین تعدادی لکه‌ی ویتیلیگو با موهای سفید و مشکی روی پوست سر همین‌طور روی صورت بعد از ۵ ماه دورتر از ناحیه‌ی مصرف دارو ظاهر شد. جوش‌های قرمز روی پوست سر بعد از اولین زمان استفاده‌ی DPCP ایجاد شد، اما بعد از چند روز فروکش کرد. هیچ نشانه‌ای از عود Alopecia در چندین ماه پیگیری بعد از قطع درمان توسط DPCP وجود نداشت و مناطق بی‌رنگ بدون تغییر باقی ماند. رشد موهای سیاه در لکه‌ی ویتیلیگویی هر ۲ مورد بیمار شاید به علت فعال‌سازی

بالایی را نشان می‌دهد که شبیه به گزارش‌هایی است که در مطالعه‌ی قبلی آمده است؛ اگر چه خطر بالقوه‌ی ویتیلیگو باید در نظر گرفته شود.

با توجه به این که درمان با DPCP در اغلب بیماران نتیجه‌ی مطلوبی دارد و بیماران را راغب به تکرار دوره‌ی درمان در صورت عود مجدد بیماری می‌کند، و نظر به این که پیشرفت ویتیلیگو توسط DPCP غیر قابل پیش‌بینی است و کاهش رنگدانه در پوست ممکن است برای همیشه باقی بماند، بسیار مهم است که به بیماران راجع به عوارض جانبی بالقوه‌ی آن قبل از شروع درمان اطلاع داد (۱۰).

در این مطالعه نکته‌ی قابل توجه، بهبودی کامل Alopecia areata در هر دو بیمار چند ماه بعد بود، اما در هر دو بیمار علائم التهاب خفیف مانند آگزما ایجاد شد. همچنین ظاهر شدن مو و لکه‌های سفید ویتیلیگو علت اصلی قطع درمان بود. درمان قطع شد و بعد از ۳ ماه، ضایعه‌ی کاهش رنگدانه‌ی پوست باعث ایجاد رنگدانه نشد و بازگشت بیماری در بیماران بعد از توقف درمان مشاهده شد (۳).

تست Patch توسط DPCP ۰/۵ درصد در بازوی چپ بیمار مرد انجام شد و قرمز شدن پوست چند روز بعد از آن مشاهده شد و ضایعه‌ی کاهش رنگدانه‌ی پوست در تست Patch بعد از ۳ هفته آشکار شد. درمان لوکودرم شامل قطع DPCP، استعمال استروئیدهای موضعی و فتوتراپی بود. در بیشتر موارد تجمع دوباره‌ی رنگدانه‌ها در بافت‌ها ممکن است با درمان شدن اتفاق بیفتد، اما بهبود کامل نادر است (۱۱). در این مطالعه از بیماران برای ارجاع شدن به فتوتراپی برای ضایعات ویتیلیگویی درخواست شد اما آن‌ها پیگیری نکردند.

Henderson و Ilchyshyn موردی را با ریزش موی گسترده گزارش کرده بودند که این فرد تحت درمان با محلول DCP ۲ درصد بود و نتایج درمان رشد خود به خودی مو به صورت تکه تکه بوده است. بعد از این درمان، التهاب پوستی گسترده‌ای روی پوست سر و پس از آن روی دست‌ها و پاها التهاب پوستی با درجه‌ی پایین به دنبال کاهش رنگدانه‌های پوستی در نیمه‌ی راست پوست سر و صورت و گردن ۱۳ هفته بعد ایجاد شد (۱۱). با توجه به این که ویتیلیگو و Alopecia areata منشأ خود ایمنی دارند، برخی از مطالعات گزارش کرده‌اند که این دو بیماری با یکدیگر مرتبط هستند. در صورتی که تلاقی دو بیماری در یک زمان بسیار نادر است (۱۲).

Yadav و همکاران (۱۲)، Adams و Lucky (۱۳) و Dhar و Kanwar (۱۴) نیز پیش از این تلاقی این دو بیماری را با هم گزارش نموده‌اند. مناطق کاهش رنگدانه‌ی پوست ممکن است مسیر اولیه‌ی بیماری باشد که در نتیجه‌ی پدیده‌ی Koebner در بیماران مشکوک به ویتیلیگو آشکار می‌شود و یا ممکن است نتیجه‌ی اثر مستقیم سیتوتوکسیک درمان با DCPC روی ملانوسیت‌های پیرو سیستم جذب باشد که تمایز این دو مورد غیر ممکن است (۱۵، ۵). با توجه به مطالب پیش گفته در مورد ارتباط ویتیلیگو و Alopecia areata در غیاب درمان با DCPC، می‌توان فرض کرد که محلول DCP باعث آشکار شدن ویتیلیگوی پنهان در بیماران می‌شود، اما با توجه به نبود سابقه‌ی خانوادگی ویتیلیگو در هر دو مورد، فرضیه‌ی ذکر شده ثابت نشد (۱۵، ۵). تست‌های Patch انجام شده در مورد اول که باعث

رنگدانه‌سازی بیماران بعد از درمان با کورتیکواستروئیدهای موضعی ایجاد نشد. ارزیابی‌های بیشتر برای سنجش Patch‌های کاهش رنگدانه‌ی پوست و مو و همچنین درمان توسط فتوترپی در دراز مدت لازم است.

واکنش قرمزی پوست شد و به دنبال آن Patch کاهش رنگدانه‌ی پوست در آزمایشی که در بازوی چپ انجام شد، می‌تواند اهمیت ویتیلیگوی دوم را ثابت کند و بر نقش مستقیم درمان با DCPC که به طور مشابه در گزارش Pires و همکاران به آن اشاره شده است تأکید نماید (۱۵، ۵). بهبودی در

## References

1. Gilhar A, Paus R, Kalish RS. Lymphocytes, neuropeptides, and genes involved in alopecia areata. *J Clin Invest* 2007; 117(8): 2019–27.
2. Safavi KH, Muller SA, Suman VJ, Moshell AN, Melton LJ, III. Incidence of alopecia areata in Olmsted County, Minnesota, 1975 through 1989. *Mayo Clin Proc* 1995; 70(7): 628-33.
3. Avgerinou G, Gregoriou S, Rigopoulos D, Stratigos A, Kalogeromitros D, Katsambas A. Alopecia areata: topical immunotherapy treatment with diphencyprone. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(3): 320-3.
4. Garg S, Messenger AG. Alopecia areata: evidence-based treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2009; 28(1): 15-8.
5. Ganzetti G, Simonetti O, Campanati A, Giuliadori K, Offidani A. Phototherapy as a useful therapeutic option in the treatment of diphenylcyclopropanone-induced vitiligo. *Acta Derm Venereol* 2010; 90(6): 642-3.
6. Shapiro J, Madani S. Alopecia areata: diagnosis and management. *Int J Dermatol* 1999; 38(Suppl 1): 19-24.
7. Cotellessa C, Peris K, Caracciolo E, Mordenti C, Chimenti S. The use of topical diphenylcyclopropanone for the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(1): 73-6.
8. Hunter N, Shaker O, Marei N. Diphencyprone and topical tacrolimus as two topical immunotherapeutic modalities. Are they effective in the treatment of alopecia areata among Egyptian patients? A study using CD4, CD8 and MHC II as markers. *J Dermatolog Treat* 2011; 22(1): 2-10.
9. Perret C, Wiesner-Menzel L, Happle R. Immunohistochemical analysis of T-cell subsets in the peribulbar and intrabulbar infiltrates of alopecia areata. *Acta Derm Venereol* 1984; 64(1): 26-30.
10. Duhra P, Foulds IS. Persistent vitiligo induced by diphencyprone. *Br J Dermatol* 1990; 123(3): 415-6.
11. Henderson CA, Ilchyshyn A. Vitiligo complicating diphencyprone sensitization therapy for alopecia universalis. *Br J Dermatol* 1995; 133(3): 496-7.
12. Yadav S, Dogra S, Kaur I. An unusual anatomical colocalization of alopecia areata and vitiligo in a child, and improvement during treatment with topical prostaglandin E2. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34(8): e1010-e1011.
13. Adams BB, Lucky AW. Colocalization of alopecia areata and vitiligo. *Pediatr Dermatol* 1999; 16(5): 364-6.
14. Dhar S, Kanwar AJ. Colocalization of vitiligo and alopecia areata. *Pediatr Dermatol* 1994; 11(1): 85-6.
15. Pires MC, Martins JM, Montealegre F, Gatti FR. Vitiligo after diphencyprone for alopecia areata. *Dermatol Res Pract* 2010; 2010: 171265.

## Diphencyprone Induced Vitiligo: A Case Report

Mohammad Ali Nilforoushzadeh MD<sup>1</sup>, Gelaviz Keshtmand MD<sup>2</sup>, Fariba Jaffary MD<sup>3</sup>,  
Abbass Kheirkhah MD<sup>4</sup>

### Case Report

#### Abstract

**Background:** Diphencyprone (DCP) is a contact sensitizer used to treat dermatological disorders with an immunological origin, such as extensive alopecia areata. Vitiligo is a rare but known side effect of diphencyprone therapy formed in the treatment site or remote areas.

**Case Report:** In this paper, we report a 37-year-old man developed alopecia totalis with loss of eyebrows and eyelashes presented some vitiligo patches on his scalp and arm distant from the location of diphencyprone application. In addition, 42-year-old woman with 25 years history of hair loss and 3 months diphencyprone application revealed some vitiligo patches on the scalp with distant to the site of application at the 6<sup>th</sup> week is reported. Considering the absence of personal and family history of vitiligo in our two cases, the hypothesis of latent vitiligo was not proved. The positive patch test in left arm of one of the patients also suggested the direct role of diphencyprone as the cause of vitiligo occurrence.

**Conclusion:** As the development of vitiligo by diphencyprone is unpredictable and the depigmentation may persist indefinitely, it is important to inform all patients about this potential adverse effect before starting the treatment.

**Keywords:** Vitiligo, Diphencyprone, Case report

**Citation:** Nilforoushzadeh MA, Keshtmand G, Jaffary F, Kheirkhah A. **Diphencyprone Induced Vitiligo: A Case Report.** J Isfahan Med Sch 2014; 31(269): 2346-51

1- Associate Professor, Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran AND Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Skin and Stem Cell Research Center AND Cancer Research Center, Cancer Institute of Iran, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Associate Professor, Skin Diseases and Leishmaniasis Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Skin and Stem Cell Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Fariba Jaffary MD, Email: jaffary@pharm.mui.ac.ir