

ارزیابی اثربخشی دی فنیل سیکلوپروپنون در درمان زگیل های مقاوم

دکتر فرشاد فرنقی^۱، دکتر حسن صیرفی^۱، دکتر امیر هوشنگ احسانی^۲، دکتر علی ناصر ترک^۳، دکتر شیده یزدانیان^۳،
دکتر ندا زرین نژاد^۴

۱-دانشیار، ۲-استادیار، ۳-دستیار، گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران؛ ۴- پزشک عمومی

زمینه و هدف: درمان زگیل های مقاوم، مشکل بالینی شایعی است. در این زمینه ایمونوتراپی با دی فنیل سیکلوپروپنون (DCP) به عنوان یک حساس کننده تماسی آلرژیک، موفق بوده است. هدف از این مطالعه ارزیابی مصرف DCP در درمان زگیل های مقاوم بوده است.

روش اجرا: از بین مراجعه کنندگان به بیمارستان رازی در سال ۱۳۸۳، نوزده بیمار دارای زگیل های متعدد و مقاوم (حداقل به دو روش درمانی معمول پاسخ نداده باشند)، به وسیله محلول ۲ درصد DCP حساس شدند و سپس غلظت ۱ درصد برای کف پا و ۰/۲ درصد برای سایر نقاط جهت شروع درمان زگیل به کار رفت.

یافته ها: دو بیمار به رغم سه بار استفاده از دارو هیچ واکنشی نشان ندادند که از مطالعه خارج شدند. سه بیمار، درمان را به علت عوارض جانبی (ضایعه های آگزمایی لوکالیزه شدید و خارش) قطع کردند. در میان بیماران باقی مانده، ۶ بیمار مذکر و ۸ بیمار مؤنث بودند که در ۱۰ بیمار (۷۱/۵ درصد) بهبودی کامل زگیل ها مشاهده شد. اکثر این بیماران درمان را به خوبی تحمل کردند. عوارض جانبی گزارش شده شامل خارش موضعی (۲۱ درصد)، ضایعه های آگزمایی دور دست (۱۰/۵ درصد) و تاول موضعی (۲۶/۳ درصد) بود. به طور متوسط بیماران ۵ نوبت درمان دریافت کردند.

نتیجه گیری: ایمونوتراپی موضعی به کمک DCP برای زگیل های مقاوم یک روش درمانی مؤثر است که با توجه به میزان پاسخ درمانی بالا، ایجاد نکردن اسکار و بدون درد بودن آن، توصیه می شود تا به عنوان خط اول درمانی زگیل های مقاوم مدنظر قرار گیرد.

واژه های کلیدی: زگیل، درمان، ایمونوتراپی

فصلنامه بیماری های پوست تابستان ۱۳۸۶؛ دوره ۱۰ (۲): ۹۴-۹۹

وصول مقاله: ۸۵/۹/۲۵ پذیرش: ۸۵/۱۱/۵

مقدمه

رتینوئیدها (۳)، سایمتیدین خوراکی (۴)، اینترفرون ها و ایمونوتراپی تماسی). البته برای بهبود خود به خودی زگیل نیز همواره انتخاب دیگری به صورت انتظار وجود دارد. به رغم روش های درمانی متفاوت موجود، هیچ انتخاب درمانی واحدی وجود ندارد که در تمام موارد مؤثر باشد.

در سال ۱۹۷۳، لویس (۵) اولین فردی بود که برای درمان زگیل های مقاوم استفاده از دی نیترو کلروبنزن را به عنوان یک آلرژن تماسی گزارش کرد.

سایر ایمونومدولاتورهای موجود عبارتند از اسکواریک اسید

زگیل یکی از شایع ترین شکایت های بیماران در درمانگاه های درماتولوژی است و درمان آن برای پزشکان عمومی و درماتولوژیست ها یک مشکل شایع بالینی است. برای زگیل روش های درمانی متفاوتی وجود دارد که شامل موارد زیر است: تخریب فیزیکی (کرایوتراپی، تخریب به کمک لیزر (۱) و برداشتن زگیل از طریق جراحی)، تخریب شیمیایی (کراتولیتیک ها مانند اسید سالیسیلیک، گلو تار آلدئید، پودوفیلین، کانتاریدین و بلنومایسین (۲) و ایمونوتراپی (مصرف

مؤلف مسوول: دکتر امیر هوشنگ احسانی - تهران، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی

پست الکترونیک: ehsanih@sina.tums.ac.ir

۲ درصد بود.

بیمارانی که پس از ۶ بار استفاده از دارو هیچ بهبودی نداشتند یا بیمارانی که دچار عوارض جانبی غیرقابل تحملی شدند، از مطالعه حذف شدند. درمان تا زمانی ادامه می یافت که بیمار و پزشک هیچ علامت بالینی از باقی ماندن زگیل در هیچ نقطه بدن نیابند.

بیمارانی که تمام زگیل هایشان بدون توجه به تعداد دفعات استفاده از دارو بهبود می یافتند، به عنوان موفقیت درمانی محسوب می شدند.

یافته ها

نوزده بیمار با DCP دو درصد حساس شدند که ۱۶ بیمار پس از یک بار استفاده و یک بیمار پس از دوبار استفاده حساس شدند. در دو بیمار حتی پس از سه بار استفاده از دارو، هیچ واکنشی دیده نشد و درمان آن ها متوقف شد. سه بیمار به دلیل عوارض جانبی شدید به شکل ضایعه اگزمایی لوکالیزه و خارش شدید (یک بیمار پس از یک بار استفاده و دو بیمار دیگر پس از سه بار استفاده از دارو) از مطالعه خارج شدند. از ۱۴ بیمار باقی مانده، ۶ بیمار مذکر و ۸ بیمار مؤنث بودند. متوسط سن بیماران ۱۹/۷ سال (بین ۱۲ تا ۳۴ سال) و متوسط زمان وجود زگیل ها، ۵/۴۶ سال (بین ۲ تا ۱۰ سال) بود. ۱۰ بیمار به درمان پاسخ دادند که متوسط سنی آن ها ۱۹/۳ سال (بین ۱۲ تا ۳۴ سال) و متوسط زمان وجود زگیل در آن ها ۴/۷۵ سال (بین ۲/۵ تا ۹ سال) بود. غلظت متوسط DCP و تعداد دفعات استفاده از آن، به ترتیب ۱/۱ درصد (بین ۰/۵-۲ درصد) و ۵/۱ بار (بین ۲-۸ بار استفاده) بود. بیماران پاسخ دهنده به درمان ۸ ماه پی گیری شدند و هیچ موردی از عود دیده نشد.

در مورد ۴ بیماری که پاسخی به درمان ندادند، متوسط سن ۲۰/۷۵ سال (بین ۱۵ تا ۲۵ سال) و متوسط زمان وجود زگیل ۵/۷۵ سال (بین ۲ تا ۱۰ سال) بود. غلظت متوسط DCP و

دی بوتیل استر و ایمیکوئیمود. در این مطالعه، اثربخشی ماده ایمونوتراپی تماسی دی فنیل سیکلوپروپنون (DCP) در درمان زگیل های مقاوم مورد بررسی قرار گرفته است.

روش اجرا

از بین مبتلایان مراجعه کننده به بیمارستان رازی در سال ۱۳۸۳، نوزده بیمار به DCP حساس شدند. تمام آن ها زگیل های مقاوم متعدد دست و پا داشتند که حداقل به دو نوع از درمان های معمول نظیر کراتولیتیک ها و کرایوتراپی پاسخ نداده بودند. شاخص های خروج از مطالعه شامل ناتوانی در مصرف منظم دارو، سن کم تر از ۱۰ سال یا بیش از ۷۰ سال، حاملگی و شیردهی بود. بیماران به وسیله محلول ۲ درصد DCP (آزمایشگاه Nova Ltd, UK) در استون حساس می شدند که به کمک پنبه به یک ناحیه ۱ سانتی متری در پوست ناحیه داخلی بالای بازو مالیده می شد. محلول در هوای آزاد خشک می شد، پوشانده می شد و پس از ۷ روز مورد معاینه قرار می گرفت. استفاده از محلول حداکثر سه بار تا زمانی تکرار می شد که اریتم موضعی (با اندازه ای حدود ۱ تا ۱/۵ سانتی متر) و وزیکول ایجاد شود.

سپس DCP به کمک پنبه به تمام زگیل ها مالیده می شد، در هوای آزاد خشک می شد و برای ممانعت از انتقال آن به سایر نواحی، به دقت پوشانده می شد. دوز دارو در هر فرد، بسته به میزان پاسخ یا واکنش وی تنظیم می شد. غلظت استاندارد اولیه برای زگیل های پلانتر ۱ درصد و برای سایر زگیل ها ۰/۲ درصد بود. تمام بیماران، هر دو هفته یک بار مورد معاینه قرار گرفتند. در هر نوبت معاینه، پس از پرسش در مورد عوارض جانبی و میزان بهبودی، غلظت DCP افزایش (در صورت پاسخ ندادن) یا کاهش (در صورت تاول زدن شدید) می یافت و در صورت پاسخ دهی مناسب ثابت باقی می ماند. غلظت های بالا رونده ی مورد استفاده ۰/۲ درصد، ۰/۵ درصد، ۱ درصد و

می شود (۱۳ و ۱۴) و سلول‌های لانگرهانس به عنوان محل ارایه آنتی ژن به گره‌های لنفاوی ناحیه ای، نقش ایفا می کنند (۱۵). این مسأله سبب پاسخ ایمنی به واسطه سیتوکین‌های التهابی (شامل $TNF-\beta$ ، $INF-\gamma$ و $IL-12$) و هم چنین $IL-1a$ و $IL-1b$ و $TNF-\alpha$ مشتق شده از کراتینوسیت‌ها می شود (۱۶). ماهیت پاسخ ایمنی ایجاد شده به وسیله آلرژن‌های شیمیایی اساساً با آن چه مشخص کننده ی ایمنی Protective است، تفاوتی ندارد. این مسأله به عنوان یک فرضیه پذیرفته شده است، به این ترتیب که با ایجاد واکنش در محل عفونت پوست با ویروس پاپیلومای انسانی (HPV)، سیستم ایمنی را به طرف تخریب سلول‌های عفونی شده توسط ویروس هدایت می کند که حاصل آن به طور غیرمستقیم یک عملکرد ضد ویروسی است. این که آیا این واکنش ضد زگیل سبب هرگونه ایمنی طولانی مدت به HPV می شود یا خیر، هنوز مشخص نشده است.

اولین بار در سال ۱۹۵۹ از DCP برای حساس کردن استفاده شد و در سال ۱۹۸۳، برای نخستین بار برای آلوپسی آره آتا، مورد مصرف قرار گرفت (۱۷). قبل از مقایسه میزان موفقیت درمانی مواد موجود، لازم است که سیر طبیعی زگیل مورد توجه قرار گیرد. در یک دوره زمانی دو ساله، دو سوم زگیل‌های موجود بدون هیچ مداخله درمانی، بهبود خود به خود می یابند. در این زمان ممکن است ضایعه‌های جدید، ظاهر شوند (۱۸). میزان موفقیت درمانی ۷۱/۴ درصدی این تحقیق با DCP، مشابه موارد گزارشی دیگران (بین ۴۵ تا ۸۸ درصد) است (۱۹-۲۵). میزان موفقیت درمانی مطالعه حاضر مشابه است با آن چه با DNCB گزارش شده (۶۹ تا ۹۱ درصد) (۲۶-۳۱) و به تر از درمان با SADBE (۱۱ درصد) است (۷). موفقیت درمانی با ایمونوتراپی، بیان گر بهبود همه زگیل‌ها است.

در این مطالعه، غلظت متوسط DCP در گروه پاسخ دهنده به درمان ۱/۱ درصد و در گروه بدون پاسخ به درمان ۰/۵۸

متوسط دفعات استفاده از دارو به ترتیب ۰/۵۸ درصد (بین ۲-۵ بار) و ۰/۵ درصد (بین ۷ تا ۴ بار) بود. عوارض جانبی DCP شامل: خارش موضعی (۲۷ درصد)، خارش ژنرالیزه (۲/۵ درصد)، ضایعه‌های آگزمایی لوکالیزه (۵/۱۰ درصد) ضایعه‌های آگزمایی دور دست (۵/۱۰ درصد) و تاول‌های موضعی (۳/۲۶ درصد) بود.

بحث

درمان زگیل یک مشکل بالینی شایع برای بیماران و درماتولوژیست‌ها است و یک روش درمانی مؤثر بدون درد و اسکار، خصوصاً در موارد مقاوم آن مورد نیاز است (۶). اولین بار ایمونوتراپی زگیل‌ها ۳۴ سال پیش مطرح شد و در آن زمان متوجه شدند که استفاده از دی نیتروکلروبنزن (DNCB) که یک حساس کننده ی (Sensitizer) تماسی آلرژیک است، روی زگیل‌های کسانی که قبلاً حساس شده اند، با یک اثر by standing سبب بهبودی می شود (۵). پس از آن نیز به عنوان یک حساس کننده جایگزین، از اسکواریک اسید دی بوتیل استر (SADBE) نیز استفاده شد (۷). در مقایسه ی مواد در دسترس فعلی، نشان داده شده که DNCB در تست Ames موتاژنیک است، در حالی که SADBE و DCP موتاژنیک نیستند (۱۰-۱۱). DNCB یک ترکیب پایدار است در حالی که SADBE و DCP برای پیش گیری از تجزیه، باید به ترتیب در یخچال و در محیط تاریک نگه داری شوند (۱۲ و ۱۱). با توجه به تجزیه DCP به وسیله اشعه ماوراء بنفش، این ماده به صورت رقیق شده در استون آماده می شود و در بطری‌های UV-Opaque قهوه ای رنگ به فروش می رسد. میزان ماندگاری آن در غلظت‌های بین ۰/۰۱ درصد تا ۶ درصد سه ماه است.

مکانیسم مطرح در مورد ایمونوتراپی تماسی، ایجاد یک واکنش هیپرسنسیتیویتی تیپ IV است. به نظر می رسد که عامل تماسی هاپتن به پروتئین با منشأ ویروسی یا انسانی متصل

آنفلوانزا (۳۳) ویتیلیگو (۳۴) و *dyschromia inconfetti* (۳۵) در بیمارانی دیده شده است که برای درمان آلوپسی آره آتا، از دارو استفاده کرده اند.

احتیاط های مشخصی برای درمان با DCP توصیه می شود. با توجه به این که این دارو هنوز یک درمان ثبت نشده (unlicensed) است و هیچ اطلاعاتی از safety دارو در بارداری در دسترس نیست، به تر است از آن در بارداری استفاده نشود. ایمنوترایی با DCP دردناک نیست و نسبت به اکثر درمان های دیگر زگیل کم تر مخرب است. فواید دیگر آن عبارتند از: تعداد زیادی از ضایعه ها می توانند هم زمان درمان شوند، درمان برای بیمار گران و برای پزشک نیز وقت گیر نیست. به همین دلایل توصیه می شود که در اولین تظاهر زگیل DCP به عنوان درمان خط اول در نظر گرفته شود. اکثر بیماران درمان را به خوبی تحمل می کنند. درمان باید فقط توسط پزشک و در کلینیک صورت گیرد و بیماران باید برای دریافت منظم و متوالی دارو تشویق شوند تا زمانی که ضایعه ها پاک شود.

درصد بوده است و به نظر می رسد که افزایش غلظت دارو، در بهبود زگیل های مقاوم اثر مثبت دارد. باکلی و همکاران وی دریافتند که غلظت متوسط DCP بین دو گروه بهبود یافته با دارو و گروه بدون بهبودی تفاوتی نداشته است (۲۴).

متوسط تعداد دفعات مصرف DCP، ۵ نوبت بوده که در گروه پاسخ دهنده و بدون پاسخ مشابه بوده است؛ بنابر این بین دو گروه در مدت مصرف دارو تفاوت قابل توجهی وجود نداشته و مدت مصرف با میزان بهبود ضایعه ها بدون ارتباط بوده است.

عوارض جانبی و بالقوه DCP، که عمدتاً تاول های موضعی است قابل اغماض نیست. ممکن است به دلیل انتقال غیرفعال DCP یا اتواگزماتیزاسیون ضایعه های دور دست یا گسترده تر آگزمایی هم رخ دهد (۲۲-۱۹). این واکنش ها معمولاً به استروئید موضعی قوی جواب می دهند؛ گر چه در گروه کوچکی از بیماران ممکن است برای ۲ تا ۳ هفته پس از هر بار استفاده از دارو، باقی بمانند. خارش نیز یک عارضه جانبی دیگر است (چنان که در ۵ نفر از بیماران مطالعه پیش رو ایجاد و با یک آنتی هیستامین غیر خواب آور کنترل شد). هم چنین کهیر تماسی (۲۰)، واکنش های شبیه اریتم مولتی فرم (۳۲)، علائم شبیه

References

- 1-Webster GF, Satur N, Goldman MP, et al. Treatment of recalcitrant warts using the pulsed dye laser. *Cutis* 1995; 56: 230-32.
- 2-Munn SE, Higgins E, Marshall M, Clement M. A new method of intra lesional bleomycin therapy in the treatment of recalcitrant warts. *Br J Dermatol* 1996; 135: 969-71.
- 3-Kubeyinje EP. Evaluation of the efficacy and safety of 0.05% tretinoin cream in the treatment of plane warts in Arab children. *J Dermatol Treat* 1996; 7: 21-22.
- 4-Gooptu C, Higgins CR, James MP. Successful treatment of multiple viral warts with cimetidine. *Br J Dermatol* 1997; 137(suppl.50): 51.
- 5-Lewis HM. Topical immunotherapy of refractory warts. *Cutis* 1973; 12: 863-67.
- 6-Haedersdal M, Selvag E, Petersen CS. Immunotherapy of recalcitrant warts with diphenyl cyclopropanone: a retrospective analysis. *Acta Derm Venerol* 2000; 80: 217-18.

- 7-Claudy AL, Roche H. Traitment des verrues multiples et recidivantes par induction d'une hypersensibilite retardee. Etude critique de l'utilisation du dibutylester de l'acide squarique. *Ann Dermatol Venerol* 1981; 108: 765-67.
- 8-Strobel R, Rohrborn G. Mutagenic and cell transforming activities of 1-chloro 2,4- dinitro chlorobenzene (DNCB) and squaric acid dibutyl ester (SADBE). *Arch Toxicol* 1980; 45: 307-14.
- 9-Summer KH, Goggleman W. 1- Chloro 2,4- dinitro chlorobenzene depletes glutathione in rat skin and is mutagenic in *Salmonella tyfimurium*. *Mutat Res* 1980; 77: 91-93.
- 10-Kratta J, Goeiz G, Vizethum W, et al. Dinitro chlorobenzene: influence on the cytochrome P-450 system and mutagenic effects. *Arch Dermatol Res* 1979; 266: 315-18.
- 11-Wilkerson MG, Henkin J, Wilkin JK, et al. Diphenyl cyclopropanone: Examination for potential contaminants, mechanisms of sensitization and photochemical stability. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 802-07.
- 12-Wilkerson MG, Henkin J, Wikin JK, Smith RG. Squaric acid and esters: analysis for contaminants and stability in solvents. *J Am Acad Dermatol* 1984; 87: 306-10.
- 13-Elder D, Elenitsas R, Jaworsky J, et al (eds). *Lever's histopathology of the skin*. Philadelphia: JB Lippincott, 2004: 212-13.
- 14-Eisen HN, Orris L, Belman S. Elicitation of delayed allergic skin reactions with haptens: the dependence of elicitation on hapten combination with protein. *J Exp Med* 1952; 95: 73-487.
- 15-Shelly WB, Johlin L. Selective uptake of contact allergens by the Langerhans cell. *Arch Dermatol* 1977; 113: 187-92.
- 16-Corsini E, Corrado LG. Epidermal cytokines in experimental contact dermatitis. *Toxicology* 2000; 42: 203-11.
- 17-Happle R, Hausen BM, Wiesner-Menzel L. Diphencyprone in the treatment of alopecia areata. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1983; 63: 49-52.
- 18-Massing AM, Epstein WL. Natural history of warts. *Arch Dermatol* 1963; 87: 306-10.
- 19-Orechia G, Douville H, Santagostino L, et al. Treatment of multiple relapsing warts with diphencyprone. *Dermatologica* 1988; 177: 225-31.
- 20-Lane P. Diphencyprone. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 364-65.
- 21-Rampen F, Steijlen P. Diphencyprone in the management of refractory palmoplantar and periungual warts: An open study. *Dermatology* 1996; 193: 236-38.
- 22-Naylor MF, Neldner KH, Yarborough GK, et al. Contact immunotherapy of resistant warts. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 679-83.
- 23-Wiesner-Menzel L, Happle R. Regression of plantar warts following treatment with diphencyprone. *Z Hautkrankheiten* 1984; 59: 1080-83.
- 24-Buckley DA, Keane FM, Munn SE, et al. Recalcitrant viral warts treated by diphencyprone immunotherapy. *Br J Dermatol* 1999; 141: 292-96.
- 25-Upitis JA, Krol A. The use of diphenyl cyclopropanone in the treatment of recalcitrant warts. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 214-17.
- 26-Bekhor PS, Entwisle BR, Mckenzie IFC. Topical DNCB therapy for resistant warts. *Australas J Dermatol* 1978; 19: 28-30.

- 27-Claudy AI, Roche H. Traitment des verrus multiples et recidivantes par induction d une hypersensibilite retardee. Ann Dermatol Venereol 1980; 107: 551-53.
- 28-Dunagin WG, Millikan LE. Dinitrochlorobenzene immunotherapy for verrucae resistant to standard treatment modalities. J Am Acad Dermatol 1982; 6: 40-50.
- 29-Eriksen K. Treatment of the common wart by induced allergic inflammation. Dermatologica 1980; 160: 161-66.
- 30-Goihman-Jahr M, Fernandez J, Convit J. Immunotherapia de las verrugas vulgares disseminadas con dinitrochlorobenzeno. Med Cutan Iber Latin Am 1976; 2: 187-94.
- 31-Nater JP, Barr AJM, Bleumink E. De behandleling van verrucae vulgares met 2,4- dinitro chlorobenzeen (DNCB). Ned Tijdschr Geneesk 1979; 123: 603-6.
- 32-Puig L, Alegre M. Erythema multiforme-like reaction following diphenyprone treatment of plane warts. Int J Dermatol 1994; 33: 201-3.
- 33-Monk B. Induction of hair growth in alopecia totalis with diphenyprone sensitization. Clin Exp Dermatol 1989; 14: 154-57.
- 34-Henderson CA, Ilchyshyn A. Vitiligo complicating diphenyprone sensitization therapy for alopecia universalis. Br J Dermatol 1995; 133: 496-97.
- 35-Van der Steen P, Happle R. "Dyschromia inconfetti" as a side-effect of topical immunotherapy with diphenyl cyclopropenone. Arch Dermatol 1992; 128: 518-20.