

بررسی میزان اثربخشی ایمونوتراپی موضعی با داروی دیفن سیپرون در درمان ریزش موی منطقه‌ای مزمن یا وسیع

دکتر مریم عمامد^۱، دکتر شاهین آقایی^۲، پیمان جعفری^۳

۱- استادیار، ۲- دستیار، گروه پوست؛ ۳- دانشجوی دکترا آمار حیاتی، گروه آمار حیاتی؛ دانشگاه علوم پزشکی شیراز

مجدد موهای ترمینال در حد ۹۰-۱۰۰٪ در ۶ مورد (۲۲٪)، بهبود نسبی (رشد مجدد موهای ترمینال در حد ۵-۱۰٪) در ۱۶ مورد (۵۹٪) و عدم بهبودی در ۵ مورد (۱۸٪) بود. در تمام بیماران واکنش اگرمایی شامل قرمزی پوست، خارش و پوسته ریزی در محل استفاده دارو مشاهده شد. عوارض جانبی دیگر شامل لنفادنوباتی اکسی پیتال در ۱۱ مورد (۴۰٪)، اگرمای شدید با ایجاد تاول در ۱۱ مورد (۴۰٪) و هیپرپیگماتیسیون در ۵ مورد (۱۸٪) مشاهده شد. عود نسبی در ۱۸ مورد (۶۹٪) پس از ۶-۱۲ ماه پیگیری دیده شد.

نتیجه گیری: درمان موضعی آلوپسی آره آتای شدید با داروی DPC یک درمان مؤثر و در عین حال با میزان عود نسبتاً بالا است.

واژه‌های کلیدی: ریزش موی منطقه‌ای، دیفن سیپرون، ایمونوتراپی موضعی، شیراز

فصلنامه بیماری‌های پوست، بهار ۱۳۹۴؛ ۳۱: ۲۱۷-۲۱۱

مقدمه: نتایج بسیار متفاوتی از درمان موضعی آلوپسی آره آتای داروی دیفن سیپرون (DPC) در مقالات منتشر شده است.

هدف: هدف از انجام این مطالعه کارآیی و تحمل پذیری داروی دیفن سیپرون در آلوپسی آره آتای مزمن، شدید و مقاوم به درمان بود.

روش اجرا: بیست و هشت بیمار (۱۶ زن و ۱۲ مرد، ۱۰-۳۵ ساله، متوسط سن ۲۵ سال) با آلوپسی آره آتای مزمن و گستردگی مورد مطالعه قرار گرفتند. پس از ایجاد حساسیت اولیه با غلظت ۲٪ از دارو، غلظت‌های افزایشی از دارو با شروع از ۰/۰۰۱٪ به صوت هفتگی و به مدت ۶ ماه به یک نیمه از پوست سر مالیده شد. حداقل غلظت دارو نیز ٪۲ بود.

یافته‌ها: بیست و هفت مورد از ۲۸ نفر درمان را به اتمام رساندند. از ۲۷ بیمار درمان شده، پاسخ به درمان در ۲۲ مورد (۸۱٪) دیده شد که بهبود کامل (رشد

ریزش موی منطقه‌ای (alopecia areata: AA) است. در حال حاضر هنوز امکان آن نیست که بتوان تمام موارد بیماری را به یک علت خاص نسبت داد. لیکن از بین عوامل بسیاری که دخالت دارد می‌توان ترکیب ژنتیکی بیمار، وضعیت آنوریک، واکنش‌های ایمنی غیراختصاصی و خاص یک ارگان و احتمالاً استرس‌های هیجانی را نام برد.

مقدمه

در حدود ۲٪ از مراجعات بیماران سرپایی به درمانگاه‌های پوست در انگلستان و امریکا به علت بیماری

مؤلف مسؤول: دکتر مریم عمامد - شیراز، خیابان زند، بیمارستان دکتر فقیهی، بخش پوست
پست الکترونیکی: shahinaghaci@yahoo.com

عوامل دخیل در عدم پاسخ درمانی مناسب به ایمونوتراپی موضعی عبارتند از: ۱- طولانی بودن مدت زمان بیماری، ۲- شروع بیماری در سنین پایین تر، ۳- گستردگی بیماری، ۴- سابقه مثبت خانوادگی ۵- آتوپی ۶- تغییرات ناخن، ۷- آلرژی و ۸- اوفریازیس (۱۰).

معمولًا درمان با ایجاد تحریک در یک سمت از اسکالپ یا از یک ناحیه فاقد مو شروع می شود، تا بهبود خود به خودی رد شود. فقط حدود ۱-۲٪ از بیماران به دارو حساس نمی شوند (۱۱).

وقتی که در یک طرف سر رشد مو روی داد، طرف دیگر نیز درمان می شود. رشد موی یک طرفه بعداز هفتاه ۱۲ یا قبل از آن و در ۵۰٪ بیماران رشد کامل موها پس از ۳۰ هفته ۲۴ یا پس از آن دیده می شود (۱۲). اگر بعداز هفتاه چه رشد مو ۸ ماه بعداز درمان نیز روی داده است (۱۳). وقتی که رشد کامل موها به مدت ۳ ماه پایدار بود قطع پلهای درمان شروع می شود و در عرض ۹ ماه قطع کامل صورت می پذیرد (۱۱).

بسیاری از پژوهشکاران برای اجتناب از عود به مدت حداکثر ۳ سال درمان نگهدارنده انجام می دهند (۱۲). حداکثر زمان برای درمان پیشنهادی سه سال است (۱۴). خود درمانی در منزل معمولًا به خاطر عوارض شدید، مگر در بیماران انتخابی توصیه نمی شود. ریزش موی ابروها با این روش قابل درمان است ولی در مورد مژه ها توصیه نمی شود (۱۵).

ایجاد یک اگزما می قابل تحمل قسمتی از درمان است و به عنوان عارضه ناخواسته نیست (۱۶). در مورد عوارض حاد بارزی وجود ندارد. عارضه طولانی مدت غیر از ویتلیگو ذکر نشده است که به خصوص در بیماران با رنگ پوست تیره یک خطر بالقوه است (۹).

روندهای بیماری با روش های درمانی مختلف و به مقادیر متغیری قابل مهار کردن است که از جمله آنها می توان کورتیکواستروئیدها، محرك های موضعی، نورشیمی درمانی (photochemotherapy)، ایجاد درماتیت تماسی و سیکلوسپورین را ذکر کرد (۱،۲).

استفاده از حساس کننده های شیمیایی قوی در ایجاد و حفظ درماتیت تماسی در پوست سر منجر به رشد موها در بیماران مبتلا به AA از نوع محدود و شدید شده است. پاسخ های درمانی متغیری با دی نیترو کلروویتن (DNCB)، اسکواریک اسید دی بوتیل استر (SADBE) و دیفن سپرون (DPC) و نیز گل پامچال (Primula doconica) گزارش شده است (۳،۴). ایمونوتراپی موضعی یکی از مؤثر ترین درمان های AA شدید و مزمن (ریزش موی بیش از ۴۰٪) است (۵). در سال های اخیر DPC موضعی به عنوان حساس کننده مطرح بوده که آمیدهای زیادی را در کوتاه مدت به دست آورده و محدودیت های آن نظیر سایر حساس کننده ها است (۱۰). مکانیزم عمل حساس کننده های تماسی در AA همچنان نامعلوم است. دو نظریه از تعديل موضعی سیستم ایمنی مطرح شده است: ۱- سلول های T عمل کننده (effector) به محل جذب می شوند ۲- رقابت آنتی زنی موضعی ایجاد می شود. DPC ابتدا در سال ۱۹۵۹ ساخته شد (۶). نام کامل آن ۱- diphenylcyclopropenone ۲,3 مولکولی آن $C_{15}H_{10}O$ است. نور فرابنفش و گرما باعث تجزیه آن به دی فنیل استیلن و CO می شود (۷). از آنجا که استون یک جذب کننده قوی اشعه فرابنفش است به عنوان حلال استاندارد به کار می رود. DPC های رقیق شده در بطری های قهوه ای (UV-opaque) تهیه و در حرارت اتاق حفظ می شود و نیمه عمر آن احتمالاً بیش از شش ماه است (۸). به نظر نمی رسد که DPC، جذب سیستمیک قابل توجهی در استعمال موضعی داشته باشد (۹).

مورد طبیعت دارو، عوارض جانبی آن، طول دوره درمان، لزوم جلوگیری از بارداری، لزوم مراجعات مکرر به بیمارستان برای درمان، عدم تایید دارو توسط FDA؛ تجربه ابتدایی با این دارو در ایران و احتمال عدم پاسخدهی، با بیماران بحث و گفتگو شده و رضایت نامه کتبی از آنان اخذ شد. از بیماران در بدء کار و قبل از درمان و با دوربین عکاسی عکس گرفته شد و در حین درمان در فواصل مختلف برای مقایسه و پیشرفت کار این عمل تکرار شد. در این پژوهش از هیچکدام از بیماران برای درمان و ویزیت‌های مکرر پول یا کمک مالی دریافت نشد. آزمایشات قبل از درمان که در تمام بیماران انجام شد شامل شمارش کامل سلول‌های خون، اندازه گیری نیتروژن اوره خون (BUN) و کراتینین سرم، آزمایشات عملکرد کبد، آزمایش کامل ادرار، آزمایشات عملکرد تیروئید، اندازه گیری قند خون ناشتا و ANA بود که هر ۳ ماه تکرار شد. در پرونده بیماران علاوه بر نتایج معاینه عمومی بیمار، جنسیت، سن، سابقه شخصی و فامیلی بیماری تیروئید و دیابت، مدت زمان بیماری، درمان‌های قبلی و نتایج آنها و آتوپی ثبت شد.

داروی مورد نظر به صورت پودر در ویال‌های یک گرمی از کشور امریکا (ساخت شرکت Akros) تهیه شد. دارو در آزمایشگاه تحقیقات بخش فارماکولوژی دانشکده پزشکی شیراز، در غلظت‌های مورد نظر با استون (به عنوان حلال استاندارد) آماده و در درمانگاه پوست بیمارستان دکتر فقیهی، روی بیماران استفاده شد. دارو به اشعه فرابنفش حساس بود و به این دلیل در شیشه‌های کدر و قهوه‌ای آماده و نگهداری شد. لوازم دیگر مورد نیاز برای کاربرد آن دستکش یک بار مصرف و اپلیکاتور پنهانی بود. قبل از استفاده از محلول با اپلیکاتور، محلول را به آرامی به هم می‌زدیم. بیماران در ابتدا با غلظت ۲٪ از DPC در استون در یک نیمه از پوست سر و به ابعاد حدوداً ۵×۵

در تعدادی از بیماران AA احتمالاً به خاطر اگزماهی ژنرالیزه (۴۰٪/۱۰٪) یا کهیر (۱۰٪/۲٪) لازم است درمان قطع یا آلرژن دیگری جایگزین شود. ورم صورت و پلک، بی‌خوابی به خاطر خارش، تاول موضعی و انتقال ماده به جاهای دیگر بدن (passive transfer) که منجر به اگزماهی دست و ساعد می‌شود، شایع است (۲۶). لفادنوپاتی گردنی نیز شایع است. واکنش شبیه به اریتم مولتی فورم، تب، سردرد و علایم شبیه به سرماخوردگی ناشایع است (۸-۱۰).

عارضه dyschromia in confetti به صورت هپیو و هیپرپیگماتیسیون نامنظم و لکه‌ای روی بدن، اندام‌ها و پوست سر گزارش شده است (۱۷). هیپرپیگماتیسیون در محل مالیدن دارو نیز دیده می‌شود. در بیماران با حساسیت زایی اولیه روی بازو، در طی درمان سر DPC مکرراً درد و تاول روی بازو ممکن است دیده شود (۱۴)، بنابراین حساسیت زایی روی پوست سر ارجح است. ایمونوتراپی موضعی هنوز توسط FDA تایید نشده و باقیتی قبل از شروع درمان از بیمار رضایت نامه کتبی گرفته شود.

روش اجرا

از اوایل پاییز سال ۱۳۸۰ و به مدت حدود یک سال از بین بیماران مبتلا به آلوپسی آره آتا مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان دکتر فقیهی شیراز، تعداد ۲۸ نفر که مبتلا به فرم مزمن و گستردگی بیماری بودند با روش مطالعه‌ای کارآزمایی بالینی و آینده نگر تحت درمان قرار گرفتند.

این بیماران افرادی بودند که چهل درصد یا بیشتر از پوست سر آن‌ها دچار ریزش شده بود و نسبت به درمان‌های معمول جواب مساعد نداده بودند. از درمان بیماران با سن کمتر از ۱۰ سال اجتناب شد. قبل از درمان در

قرار داشتند.

بیماران فوق (قبل از درمان) در سه گروه قرار گرفتند:

- ۱- آلوپسی آره آنای مولتی لوکولار با ریزش موی بیش از ۴۰ درصد
- ۲- آلوپسی تو تالیس
- ۳- آلوپسی یونیورسالیس

بسته به پاسخ درمانی بیماران در سه گروه قرار گرفتند:

- ۱- بدون رویش مو (کمتر از ۱۰٪ رویش موی ترمینال در پایان درمان)
- ۲- رویش موی نسبی (۱۰-۹۰٪ رویش موی ترمینال در پایان درمان)
- ۳- رویش موی کامل (۹۰-۱۰۰٪ رویش موی ترمینال در پایان درمان)

در پایان نتایج ثبت شده از پرونده بیماران استخراج و با آزمون های Fisher's exact و χ^2 آنالیز آماری شد.

یافته ها

بیست و هفت نفر از ۲۸ بیمار، دوره درمان را کامل کردند. از این تعداد ۱۲ نفر مرد (۴۴٪) و ۱۵ نفر زن (۵۵٪) بودند. حداقل و حداکثر سن بیماران به ترتیب ۱۰ و ۳۵ سال و متوسط سنی بیماران ۲۵ سال بود. مدت زمان بیماری از ۷ ماه تا ۲۸ سال بود. ۱۱ نفر (۴۰٪) مبتلا به نوع مولتی لکولر، ۵ نفر (۱۸٪) مبتلا به نوع تو تالیس و ۱۱ نفر (۴۰٪) مبتلا به نوع یونیورسالیس بودند.

ده نفر (۳۷٪) سابقه مثبت فامیلی از آلوپسی آره آنای در بستگان درجه یک خود داشتند. شانزده نفر (۵۹٪) در گیری ناخن به صورت حفرات ظریف (pitting) در سطح ناخن ها، خطوط طولی در ناخن ها (ridging) و نازک شدن (thinning) صفحه ناخن داشتند. نه نفر (۳٪) سابقه شخصی آنپسی داشتند. بیست و پنج نفر (۹۲٪) به نوع افیاتیک (ریزش موی بیمار در خط رویش

سانسی مت حساسیت زایی (sensitization) شدند. یک هفته متعاقب آن، درمان با محلول ۰/۰۰۱ در همان سمت از پوست سر و با اپلیکاتور پنهانی انجام شد. درمان های بعدی به فواصل هفتگی انجام و غلظت محلول به صورت تدریجی افزایش داده شد (۱٪ - ۱۰٪ تا حد اکثر ۲ درصد). در هر مرحله که درماتیت تماسی خفیف به صورت قرمزی، خارش و پوسته ریزی به وجود آمد، غلظت دارو در همان حد در هفته های بعدی تکرار شد، مگر این که از شدت درماتیت کم می شد یا پوست سر تاول می زد. در حالت اول به غلظت دارو اضافه می شد و در صورت ایجاد تاول، غلظت دارو کم می شد یا یک هفته یا بیشتر، بسته به وضعیت بیمار، درمان به تعویق می افتاد. محلول مورد نظر به دلیل داشتن استون، فرار بود و بایستی در هر بار استفاده درب آن بسته می شد.

وقتی که موهای ترمینال یک طرف (یک نیمه) از سر رشد کردند، دارو در حدود ۶ ماه علاوه بر این نیمه روی نیمه مقابل نیز به کار رفت (تمام پوست سر). حداقل دوره درمان ۲۴ هفته بود و در پایان این مدت در صورتی که بیمار کمتر از ده درصد رشد مو داشت جزو موارد مقاوم به درمان تلقی شد. در بیمارانی که در طول مدت فوق رشد بیش از ده درصد داشتند، درمان ادامه یافته و به حد اکثر غلظت ۲٪ رسانده شد. سه ماه پس از پایدار بودن موهای بیمار در این غلظت، به تدریج از غلظت دارو کم شده و به آرامی قطع شد.

در هر جلسه از درمان پس از ارزیابی بیمار از نظر علایم قرمزی، خارش و پوسته ریزی، وسعت رویش مو و طول رویش موها و تبدیل شدن آنها به موهای ترمینال مورد بررسی قرار گرفت و بر حسب آن، غلظت دارو افزایش داده شد یا ثابت ماند، پس از اتمام پروژه (حدود یک سال) بیماران در حدود ۶ ماه تا یک سال تحت پیگیری منظم

بحث

میزان پاسخ کلی به ایمونوتراپی موضعی با DPC در مطالعه حاضر برابر ۸۱/۵٪ بود که در داخل دامنه وسیع ۷۵۹/۳٪ پاسخ به درمان در مطالعات قبلی بود. در این مطالعه بیماران در گیری ناخن داشتند که در مقایسه با مطالعات قبلی (۱۰) در سطح بالاتر در داخل طیف نرمال قرار داشت. بیست و پنج نفر از کل بیماران (۹۲/۶٪) در گیری به صورت اوپیازیس داشتند.

در مجموع از میان عوامل تأثیرگذار در پیش آگهی بیماران هیچ عاملی غیر از وجود salmon patch در ناحیه گردن رابطه‌ای با پاسخ به درمان نداشت. نکته قابل ذکر این که در هیچ کدام از بیماران مورد بررسی عوارض هیپویگماتاتاسیون و ویتیلیگو مشاهده نشد. به رغم این که در مطالعات قبلی ذکر شد که این دارو احتمالاً جذب سیستمیک قابل توجیه ندارد، ولی در بیماران مبتلا به نوع یونیورسالیس، در مطالعه حاضر با استفاده در روی فقط پوست سر، موی بدن و ابروها نیز رشد داشت که احتمالاً حاکی از تأثیر سیستمیک دارو بوده است.

میزان موقفيت در چندین مطالعه با ایمونوتراپی موضعی اختلاف وسیعی را نشان داده است. رویش مجدد کامل (total) یا تقریباً کامل (subtotal) که شیوه به استفاده از DPC کلاه گیس (wig) روی سر است، در ۴-۸۵٪ با (۱۵)، در ۷۰/۷٪ با SADBE (۲۲) و در ۸۰/۲۵٪ با DNCB (۱۸) مشاهده شده است.

در مطالعه‌ای که توسط Trueb و Pericin انجام شده است پاسخ کلی برابر ۷۰/۱۶٪ بوده که از این میان ۳۰/۹٪ بهبود کامل و ۳۹/۷٪ بهبود نسبی داشتند. در این بررسی از میان عوامل پیش آگهی برای نتیجه درمان DPC فقط میزان گستردگی بیماری (نوع اول) در زمان شروع درمان اهمیت داشته است (۱۹). در بررسی حاضر این عامل تأثیری در پاسخ به درمان نداشت.

مو) مبتلا بودند. یازده نفر (۴۰/۷٪) در ناحیه گردن دارای ضایعه عروقی از نوع salmon patch بودند. ۳ نفر (۱۱/۱٪) دارای سابقه شخصی از بیماری تیروئید در گذشته یا هم‌مان با آلوپسی آره آتا بودند و هفت نفر (۲۶٪) سابقه فامیلی از بیماری تیروئید داشتند. هیچ کدام از بیماران سابقه شخصی از دیابت ملیتوس نداشتند. ولی ۹ نفر (۳۳/۳٪) سابقه فامیلی بیماری دیابت در بستگان درجه یک خود داشتند.

در طول درمان در نوزده نفر از ۲۷ بیمار (۷۰/۴٪) عوارض ناخواسته بروز کرد، که این رقم شامل درماتیت خفیف همراه با خارش، قرمزی و پوسته‌ریزی - که مطلوب است - نیست. در همه بیماران تحت درمان درماتیت خفیف ایجاد شد، پاسخ به درمان به صورت رویش موهای ترمینال در ۲۲ بیمار (۸۱/۵٪) دیده شد که در ۶ بیمار (۲۲/۲٪) به صورت رویش موی کامل و در ۱۶ بیمار (۵۹/۳٪) به صورت نسبی بود. در ۵ بیمار (۲۸/۵٪) پاسخ به درمان دیده نشد. در ۱۸ بیمار (۶۶/۷٪) در طی ۱۲ تا ۶ ماه پیگیری عود نسبی بیماری دیده شد.

پاسخ به درمان در بیمارانی که در ناحیه پشت سر salmon patch داشتند به صورت معنی‌داری کمتر بود ($P=0/03$) اما با سن بیمار، اوپیازیس، سابقه شخصی آتوپی، سابقه شخصی و فامیلی بیماری تیروئید و سابقه فامیلی دیابت رابطه‌ای نداشت ($P>0/05$).

عوارض ناخواسته شامل لنفادنوباتی اوکسی پیتال در ۷/۴٪ (۱۱ نفر) دیده شد. هیچ موردی از هیپویگماتاتاسیون، ویتیلیگو، کهیرتماسی و واکنش شیوه به اریتم مولتی فورم مشاهده نشد. نوزده نفر (۷۰/۴٪) حداقل یک عارضه ناخواسته غیر از واکنش اگزمایی خفیف داشتند. در آزمایشات اولیه و نکرار آن‌ها هر ۳ ماه یک بار در هیچ یک از بیماران یافته غیرطبیعی بروز نکرد.

در مطالعه حاضر به رغم پاسخ درمانی نسبتاً بالا در بیماران، در طی مدت پیگیری بیماران درمان شده، مشاهده شد که ۷/۶۹٪ از آن‌ها در طی ۶/۱۲ ماه عود نسبی بیماری به صورت ریزش موی لوکالیزه داشتند. درمان با DPC در آلوپسی آره آتای شدید یک درمان مؤثر بود ولی در این روش درمانی عوارض جانبی و میزان عود بیماری نیز بالا است.

در بررسی دیگری که روی ۵۲ بیمار با آلوپسی آره آتای مزمن و گستردۀ انجام شده است، رشد کامل موهای ترمینال در ۲۵ نفر (۴۸٪) در عرض ۶ ماه مشاهده شده است. شایع ترین عارضه جانبی واکنش اگزمازی پوست سر (در محل مایلدن دارو) بوده است. در همین مطالعه ۷/۶۰ بیماران ۱۸-۶ ماه پس از درمان هنوز موهایشان را حفظ کرده بودند (۲۰٪).

منابع

- 1-Messenger A, Simpson NB. Alopecia areata. In: Dawber RPR (ed) Diseases of the Hair and Scalp. Oxford: Blackwell Science; 1997: 545-85.
- 2-Gupta AK, Ellis CN, Cooper KD, et al. Oral cyclosporine for the treatment of alopecia areata. A clinical and immunohistochemical analysis. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 242-8.
- 3-Naldi L, Parazzini F, Caineili T. Role of topical immunotherapy in the treatment of alopecia areata. J Am Acad Dermatol 1990; 22: 654-61.
- 4-Happle R, Kalvaran KJ, Buchner U, et al. Contact allergy as a therapeutic tool for alopecia areata; application of squaric acid dibutyl ester. Dermatologica 1980; 161: 289-94.
- 5-Messenger AG, Bleehen SS. Alopecia areata: light and electron microscopic pathology of the regrowing white hair. Br J Dermatol 1984; 110: 155-64.
- 6-Breslow BM, Haynie R, Mirra J. Synthesis of diphenylcyclopropenone. J Am Chem Soc 1959; 81: 247-48.
- 7-Wilkerson MG, Henkin J, Wilkin JK. Diphenylcyclopropenone: examination for potential contaminants, mechanisms of sensitization and photochemical stability. J Am Acad Dermatol 1984; 11: 802-807.
- 8-Van der Steen PHM, Van Baar HMJ, Perret CM, Happle R. Treatment of alopecia areata with diphenylcyclopropenone. J Am Acad Dermatol 1991; 24: 253-57.
- 9-Berth-Jones J, McBurney A, Hutchinson PE. Diphenyprone is not detectable in serum or urine following topical application. Acta Derm Venereol (Stockh) 1994; 74: 312-13.
- 10-Shapiro J. Topical immunotherapy in the treatment of chronic severe alopecia areata. Dermatol Clin 1993; 11: 611-617.
- 11-Van der Steen PHM, Happle R. Topical immunotherapy of alopecia areata. Dermatol Clin 1993; 11: 619-22.
- 12-Kietzinan H, Hardung H. Treatment of

- alopecia areata with diphenylcyclopropenone. *Acta Derm Venereol* (Stockh) 1985; 65: 274-75.
- 13-Ashworth J, Tuyp E, Mackie RM. Allergic and irritant contact dermatitis compared in the treatment of alopecia totalis and universalis: a comparison of the value of topical diphenylcyprone and tretinoin gel. *Br J Dermatol* 1989; 120: 397-401.
- 14-Gordon PM, Aldridge RD, McVittie E, Hunter JAA. Topical diphenylcyprone for alopecia areata: evaluation of 48 cases after 30 months follow up. *Br J Dermatol* 1996; 134: 869-71.
- 15-Hoffman R. Topical immunotherapy in alopecia areata: what, how and why? *Dermatol Clin* 1996; 14: 739-44.
- 16-Buckley DA, Keane FM, Munn SE, et al. Immunotherapy of recalcitrant warts with diphenyprone. *Br J Dermatol* 1998; 139: 24.
- 17-Van der Steen P, Happel R. Dyschromia in confetti as a side-effect of topical immunotherapy with diphenyl-
- cyclopropenone. *Arch Dermatol* 1992; 128: 518-20.
- 18-Daman LA, Rosenberg EW, Drake L. Treatment of alopecia areata with dinitrochlorobenzene. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1036-38.
- 19-Pericin M, Trueb RM. Topical immunotherapy of severe alopecia areata with diphenylcyclopropenone: evaluation of 68 cases. *Dermatology* 1998; 196: 418-21.
- 20-Costellessa C, Peris K, Caracciolo E, et al. The use of topical diphenylcyclopropenone for the treatment of extensive alopecia areata. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 73-6.
- 23-Happle R, Buchner U, Kalveram KJ, Echternacht-Happle K. Contact allergy as a therapeutic tool for alopecia areata: comparison between dinitrochlorobenzene and squaric acid dibutyl ester. *Arch Dermatol Res* 1979; 264: 101-102.
- 26-Henderson CA, Hchyshy A. Vitiligo complicating diphenyprone sensitization therapy for alopecia universalis. *Br J Dermatol* 1995; 133: 496-97.