



### RESEARCH ARTICLE

## DRESS INDUCED BY DAPSONE : A RARE LIFE-THREATENING COMPLICATION OF DAPSONE TREATMENT.

Zineb Rachadi, OuafaHocar and Said Amal.

Service de Dermatologie-Vénérologie, CHU Mohamed VI, Université Cadi-Ayyad, Marrakech-Maroc.

### Manuscript Info

#### Manuscript History

Received: 04 July 2019

Final Accepted: 06 August 2019

Published: September 2019

#### Key words:-

Dapsone ; DRESS syndrome ; HLA-B\*13 : 01 ; HHV6 ; eosinophilia.

### Abstract

Dapsone is widely used for a variety of infectious, immune and hypersensitivity disorders. However, the use of dapsone may be associated with a plethora of adverse effects, whose DRESS syndrome potentially deadly. We report the clinical case of a 22 years old woman who was treated by Disulone ® 100mg/day for lichen pigmentosus. 3 weeks later, she presented a DRESS syndrome with Dapsone, successfully managed by oral steroids. The aim of this work was to highlight the main features of DRESS syndrome with Dapsone, through a systematic review of cases published in the medical literature, to enable rapid diagnosis and appropriate management of this syndrome

Copy Right, IJAR, 2019,. All rights reserved.

### Introduction:-

Appartenant à la classe des sulfones, la Dapsone (Disulone®) est le traitement de référence de la lèpre depuis 1940. Ses indications se sont ensuite étendues à d'autres infections et à des dermatoses inflammatoires. Les effets de la dapsone sont de deux types : effets antibiotiques (lèpre, pneumocystose ...), et immunomodulateurs (dermatoses bulleuses auto-immunes, dermatoses neutrophiliques ...). Les effets indésirables de la dapsone sont habituellement classés en effets pharmacologiques (hémolyse, méthémoglobinémie, macrocytose ...), constants et dose-dépendants, et effets idiosyncrasiques, imprévisibles et de mécanisme mal connu, dont le Dress syndrome [1].

### Patient et Observation :

Ils'agissait d'une jeune patiente de 22 ans, suivie depuis un an et demi pour un lichen pigmentaire, mise initialement sous traitement local et corticothérapie injectable. Devant la non amélioration clinique, la patiente a été mise par son dermatologue sous Disulone 100 mg/j. Par ailleurs, la patiente a présenté une semaine avant une toux sèche sans autres signes associés. Trois semaines plus tard, la patiente s'est présentée avec une éruption cutanée généralisée et prurigineuse. L'examen physique trouvait une patiente fébrile à 40°, tachycarde à 120 bpm, des œdèmes généralisés à prédominance péri-orbitaire (figure 1), un sub-ictère conjonctival, un exanthème maculo-papuleux prurigineux qui a rapidement évolué vers une érythrodermie, sans adénopathies ni Hépatosplénomégalie (figure 2).

**Corresponding Author:-Zineb Rachadi.**

Address:-Service de Dermatologie-Vénérologie, CHU Mohamed VI, Université Cadi-Ayyad, Marrakech-Maroc.



**Figure 1:-**Œdème du visage à prédominance péri-orbitaire avec un sub-ictère conjonctivale



**Figure 2:-**Exanthème maculo-papuleux évoluant vers une erythrodermie

Au bilan paraclinique, le bilan biologique a mis en évidence une anémie macrocytaire, avec une hyperleucocytose à  $25520/\text{mm}^3$ , hyperlymphocytose à  $8150/\text{mm}^3$  et hyperéosinophilie à  $1380/\text{mm}^3$ . Le frottis sanguin a objectivé des lymphocytes activés. La patiente a présenté une cytolysé hépatique importante (ASAT : 21 x Normal ; ALAT : 67 x Normal ; GGT : 3 x Normal). Le taux de prothrombine était à 97%. La fonction rénale et la protéinurie de 24h étaient normales, la radiographie thoracique objectivait un syndrome bronchique. L'électrocardiogramme avec une échocoeur étaient sans anomalies. Un bilan immunologique à la recherche d'une hépatite auto-immune ainsi que les sérologies hépatitiques et VIH étaient négatifs. La recherche de l'HHV6 par PCR quantitative n'a pas été effectuée, par manque de réactif.

Le diagnostic de DRESS syndrome à la dapsone était retenu et la Disulone® fut immédiatement et définitivement interrompue.

La patiente a été mise sous Prednisolone 1mg/kg/j pendant quatre semaines jusqu'à normalisation du bilan hépatique, puis une dégression progressive tous les 15 jours, avec une bonne réponse clinique et biologique.

### Discussion:-

Le DRESS syndrome à la Dapsone est une toxidermie rare mais sévère. Sa gravité est liée aux manifestations systémiques pouvant évoluer vers une défaillance multiviscérale et mettre en jeu le pronostic vital, ce qui était le cas de notre patiente. Le DRESS syndrome à la Dapsone a été décrit, mais son incidence n'a pas été évaluée.

L'étiopathogénie du Dress syndrome à la Dapsone n'a pas été entièrement élucidée, mais paraissait complexe et multifactorielle, dont on trouve : un défaut du métabolisme de la dapsone qui conduit à une accumulation de métabolite toxique, apparition de réactions immunologiques, une acétylation lente, une réactivation virale (notamment HHV 6, HHV 7, EBV), une prédisposition génétique [2]. Après absorption, la dapsone est transportée, via la veine porte, jusqu'au foie où elle est métabolisée selon deux voies : la N-hydroxylation (par les cytochromes P450) et la N-acétylation (par N-acétyltransférase). La N-hydroxylation aboutit à la formation de dérivés toxiques (hydroxylamines), qui pourrait être impliqué dans la pathogenèse du Dress syndrome. Quant aux dérivés acétylés (non toxiques), ce sont la monoacétyldapsone (MADDS) et la diacétyldapsone (DADDS). Le rapport MADDS/dapsone permet de définir le phénotype d'acétylation : « lent » ou « rapide » [1].

Il est probable qu'un terrain génétique prédisposait au Dress syndrome à la dapsone. Cela a été particulièrement étudié pour certaines molécules : HLA-B\*15:02 qui a été défini comme inducteur du syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et syndrome de Lyell (NET) à la carbamazépine dans la population asiatique, et HLA-A\*31:01 dans la population japonaise et européenne [3]. Chen W-T et al. ont démontré à travers leur étude que 85,7% des patients ayant un Dress syndrome à la dapsone présentaient l'allèle HLA- B 13 : 01 [4]. W. Hideaki et al. ont étudié la relation entre HLA- B 13 : 01 et le Dress syndrome à la Dapsone de point de vue structural. Les résultats de l'étude suggéraient que la Dapsone s'intégrerait dans la structure du site de reconnaissance d'antigène de HLA-B \* 13: 01, et que cela pourrait changer les auto-peptides qui se lient à cet allèle, expliquant pourquoi ce dernier est un marqueur de la susceptibilité du Dress syndrome à la Dapsone [5].

Cependant, la fréquence de l'allèle HLA-B 13 : 01 varie en fonction des ethnies. Ceci a été démontré par Wang et al qui avaient mis en évidence que l'allèle HLA-B\* 13 : 01 était plus fréquent en Inde, sudAsie, Indonésie, Nord d'Australie, ce qui expliquait la prévalence élevée du Dress syndrome à la dapsone dans la population asiatique avec un taux de 1% [6].

Le Dress syndrome à la Dapsone témoignait d'une réaction immunologique systémique dirigée contre des réactivations à Herpes virus (HHV), en particulier HHV6, HHV7, EBV et CMV. La réactivation du virus HHV-6 fait d'ailleurs partie maintenant des critères diagnostiques du DRESS [7].

Le Dress syndrome à la Dapsone survient généralement après 2 à 8 semaines de traitement par la Dapsone. Sa sémiologie est identique à celle des Dress secondaires aux autres médicaments. Il associe une fièvre souvent élevée, un œdème du visage souvent inaugural, une éruption cutanée maculopapuleuse prurigineuse évoluant vers l'érythrodermie avec desquamation. Des signes muqueux sont possibles avec une fréquente chéilite et des érosions limitées, une polyadénopathie [8]. La gravité de ce syndrome est liée à la survenue de manifestations viscérales. L'atteinte la plus fréquente est hépatique (cytolyse hépatique, cholestase anictérique). Mais, d'autres atteintes sont possibles : rénales, pulmonaires, cardiaques (myocardite, péricardite), neurologiques (méningoencéphalites) ... ces atteintes viscérales justifient une surveillance clinique et biologique prolongée, celles-ci pouvant apparaître de façon retardée [9].

Parmi les différents outils diagnostiques disponibles pour le DRESS syndrome, the Regi-severe cutaneous adverse reactions scoring system (Regi-SCAR) [10] et the Japanese study group of severe cutaneous adverse reactions to drugs systems (SCAR-J) [7] sont les plus importants. Notre cas répond à la fois aux critères Regi-SCAR et SCAR-J pour le diagnostic du DRESS syndrome, car notre patiente présentait une fièvre, une atteinte cutanée associée à une atteinte viscérale et hématologique.

La prise en charge du Dress syndrome à la Dapsone reposait sur l'arrêt définitif du médicament en cause, avec une mise sous stéroïdes oraux à une dose de 1mg/kg/j ou parentéraux selon la sévérité. Comme la dapsone persiste jusqu'à 35 jours dans les organes grâce à la liaison protéique et à la recirculation entérohépatique, la dégression de la corticothérapie devra être très progressive, sur au moins 1 mois, avec une surveillance biologique [11] [12].

Les patients atteints de Dress syndrome justifiaient d'une surveillance prolongée au moins trois mois après la disparition des dernières manifestations cliniques du fait des fréquents rebonds surtout en cas d'administration de corticoïdes [9], et la possibilité de survenue à distance de maladies auto-immunes [13].

### **Conclusion:-**

Etant une réaction indésirable sévère avec une morbidité et une mortalité considérables, un diagnostic et un traitement précoces sont d'un intérêt majeur. L'arrêt rapide du médicament incriminé (Dapsone) et la prise en charge par des stéroïdes systémiques est le pilier du traitement dans le DRESS syndrome. La recherche des réactivations virales du groupe herpes par PCR quantitative sur sang total devra être faite précocement et répétée lors des éventuelles poussées évolutives. Il est certain que la mise en évidence du terrain de prédisposition génétique devrait permettre à l'avenir d'identifier les patients à risque pour la Dapsone.

### **Conflits d'intérêts :**

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts.

**Contribution des auteurs :**

Tous les auteurs ont contribué à la rédaction de l'article, la révision critique de son contenu intellectuel et l'approbation finale de la version à publier.

**Références:-**

1. D.Farhi, E.Bégon, P.Wolkenstein, O. Chosidow. Dapsone (Disulone®) en dermatologie. EMC - Dermatologie-Cosmétologie, Volume 2, Issue 2, May 2005, Pages 103-117
2. Balaji O, Amita D, George MM, Meena Kumari K, Mohan Babu Vittalrao A.
3. Dapsone induced-Dress : A case report. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. Vol 10, Issue 5 (2017) 4-5.
4. T. Ozeki , T. Mushiroda, A. Yowang, A. Takahashi, M. Kubo, Y. Shirakata, Z. Ikezawa, M. Iijima, T. Shiohara, K. Hashimoto, N. Kamatani, Y. Nakamura. Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. Hum Mol Genet. 20 (2011) 1034–1041.
5. Chen W-T, Wang C-W, Lu C-W, Chen C-B, Lee H-E, Hung S-I, Choon S-E, Yang C-H, Liu M-T, Chen TJ, Fan W-L, Su S-C, Lin YY-W, Chang Y-C, Chung W-H. Taiwan Severe Cutaneous Adverse Reaction Consortium, The function of HLA-B\*13:01 involved in the pathomechanism of dapsone-induced severe cutaneous adverse reactions. The Journal of Investigative Dermatology (2018). doi: 10.1016/j.jid.2018.02.004.
7. Watanabe Hideaki, Watanabe Yurie, Tashiro Yasuya, Mushiroda Taisei, Ozeki Takeshi, Hashizume Hideo, Sueki Hirohiko, Yamamoto Toshinori, Utsunomiya-Tate Naoko, Gouda Hiroaki, Kusakabe Yoshio. A docking model of dapsone bound to HLA-B\*13:01 explains the risk of dapsone hypersensitivity syndrome. Journal of Dermatological Science 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdermsci.2017.08.007>
8. Na Wang, Leela Parimi, Hong Liu, Furen Zhang. A Review on Dapsone Hypersensitivity Syndrome Among Chinese Patients with an Emphasis on Preventing Adverse Drug Reactions with Genetic Testing. Am. J. Trop. Med. Hyg., 96(5), 2017, pp. 1014-1018
9. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. Br J Dermatol 2007;156:1083–4.
10. Vincent Descamps, Sylvie Ranger-Rogez, Philippe Musette, Annick Barbaud. Le DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Revue du rhumatisme monographies 78 (2011) 197–200
11. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, et al. Prise en charge du Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. Ann Dermatol Vénéréol 2010;137:703–8.
12. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist?. Br J Dermatol 2007;156(3):609–11.
13. Aneseya P. Varghese, Deepthi R.V. , Vijaya Shenoy , Seema Pavaman. Dapsone hypersensitivity syndrome : a case report. NUJHS Vol. 4, No.3, September 2014, ISSN 2249-7110
14. Sener, L Doganci, M Safali, B Besirbellioglu, F Bulucu, APahsa. Severe Dapsone Hypersensitivity Syndrome. J Invest Allergol Clin Immunol 2006; Vol. 16(4): 268-270
15. Aota N, Shiohara T. Viral connection between drug rashes and autoimmune diseases: how autoimmune responses are generated after resolution of drug rashes. Autoimmun Rev 2009;8:488–94.