

Insuficiencia hepática hiperaguda en el síndrome de Dapsona

Tte. Cor. M.C. José Antonio Frías-Salcedo,* Mayor M.C. Sergio Hernández-Díaz,**

Cap. 1/o. M.C. Laura Juárez-Navarrete***

Hospital Central Militar, Universidad del Ejército y Fuerza Aérea. Ciudad de México.

RESUMEN

Insuficiencia hepática (IH) y hepatitis fulminante son sinónimos, y son una de las condiciones en la medicina interna más graves y difíciles de abordar por sus diversas etiologías y pronósticos. Se define el daño hepático asociado con la encefalopatía y/o coagulopatía, falla orgánica múltiple y muerte. La dapsona es un medicamento de uso frecuente en enfermedades de la piel por su ya conocido efecto sobre la quimiotaxis de los neutrófilos, y se usa en padecimientos como dermatitis herpetiforme, eritema elevatum diutinum, pénfigo y algunos procesos inmunológicos. Es un medicamento de elección en los casos de lepra lepromatosa y en el acné vulgar de tipo quístico e inflamatorio. Se han reportado casos de reacciones sistémicas de magnitud variable, conocidas como síndrome de Dapsona o de Sulfona; la afección hepática o colestásica es poco común, y en ocasiones fatal; la génesis de la lesión hepática no es clara, pero se cree que es por sobredosis, carencias enzimáticas o idiosincrasia. Presentamos el caso clínico de un joven masculino, enfermo de acné vulgar tratado con Dapsona, que presentó hepatitis tóxica severa que evolucionó a insuficiencia hepática hiperaguda; hubo recuperación con el retiro de la droga y uso de esteroides. Se revisa la literatura.

Palabras clave: síndrome de Dapsona, sulfonas, hepatitis tóxica, insuficiencia hepática.

Introducción

La insuficiencia hepática (IH) es sinónimo de hepatitis fulminante y se definen así a las manifestaciones encefálicas

Hyperacute hepatic insufficiency in the Syndrome of Dapsone

SUMMARY

Hepatic insufficiency (IH) and fulminating hepatitis (FH) are synonyms, and they are one of the conditions in the difficult and most serious internal medicine to undertake for their diverse etiologies and forecasts. The damage is defined and associated with the encephalopathy and/or coagulopathy, multiorganic failure and death. The dapsone is a medicine that was used frequent in the skin illnesses by its already acquaintance effect on the chemotaxis of the neutrophilous, and is used in sufferings as dermatitis herpetiformis, erythema elevatum diutinum, pemphigus and some immune processes. Is a medicine of election in the cases of lepromatous leprosy and in the cystic and inflammatory acne vulgaris. Cases of systemic of variable magnitude reactions have been reported, known as Syndrome of Dapsone or Sulfone; the hepatic or cholestatic affection is rare, and fatal in any times; the genesis of the hepatic injury is not clear, but is believed that is for overdose, enzymatic deficiency or idiosyncrasy. We present the clinical case of a sick youth male of acne vulgaris treated with Dapsone, who presented severe toxic hepatitis that evolved to hyperacute hepatic insufficiency; there was recovery with the retreat of the drug and use of steroids. The literature is revised.

Key words: Dapsone syndrome, sulfone, toxic hepatitis, fulminating hepatic failure.

o hemorrágicas secundarias a enfermedades del hígado. O'Grady la divide en hiperaguda cuando es menor de ocho días, aguda entre 8-28 días, y subaguda si es mayor de 28 días, de acuerdo con la duración de la ictericia antes de la

* Jefe del Departamento de Medicina Interna e Infectología, Área de Medicina, Subdirección Médica. Secretario del Comité de Infecciones Nosocomiales, miembro de los Comités de Morbilidad y Medicamentos. Profesor titular del Curso Residencia Especialización en Infectología. ** Jefe de Sección de Infectología de Adultos. Área de Medicina. Profesor de las Escuelas Médico Militar y Graduados de Sanidad. *** Dermatóloga. Área de Medicina. Profesora titular del Curso de Especialización y Residencia en Dermatología, y profesora adjunta en la Escuela Médico Militar.

Correspondencia:

Dr. José Antonio Frías-Salcedo

Hospital Central Militar, Área de Infectología. Blvd. Manuel Ávila Camacho. Esq. Av. Ejército Nacional. Col. Lomas de Sotelo, C.P. 11664. México, D.F. Correo electrónico: friassja@prodigy.net.mx

Recibido: Mayo 18, 2005.

Aceptado: Junio 28, 2005.

encafelopatía, con implicaciones pronósticas, pues la evolución es mejor cuando más rápido se presentan los datos neurológicos.¹⁻⁵

La incidencia de insuficiencia hepática es desconocida y difícil de precisar, pero en Estados Unidos de América se estiman 2,000 casos por año. Las causas principales son: infecciones virales (A [2-8%], B [2-32%]-E, citomegalovirus, herpes simple, varicela zoster, Epstein Barr), toxinas (amanita faloides, toxina del *B. cereus*), drogas y/o medicamentos (por sobredosis o factores de hipersensibilidad o idiosincrásicos), con 5-17% en diferentes reportes, y los más frecuentemente reportados: acetaminofeno, isoniácida, nitrofurantoina, naproxeno, sulfonas, quinolonas, antihipertensivos, antifúngicos, antimicrobianos, anticonvulsivantes, estatinas, antimicóticos, antirretrovirales, desórdenes metabólicos (enfermedad de Wilson, tirosinemia), enfermedades autoinmunes o vasculares (golpe de calor, Budd Chiari, obstrucciones, sepsis, neoplasias), en el embarazo (hígado graso y eclampsia); no se puede definir la causa hasta en 25%, aunque los informes se han modificado con el tiempo, según la metodología para el diagnóstico, las vacunas o los recursos terapéuticos.⁶⁻¹⁰ Entre 10-15% de los casos de IH son por idiosincrasia, aunque diferentes agentes, por varias vías, causan daño hepático (a nivel mitocondrial, por deficiencia enzimática, autoinmunidad), de vías biliares o combinado.

El cuadro clínico es inespecífico;^{1-3,6-8,10-13} el cortejo de náuseas, vómitos, ataque al estado general, cefalea, ictericia y dolor abdominal son comunes. Las alteraciones del estado de conciencia o mentales, asociadas con daño hepático, alteraciones en protrombina y plaquetas con sangrados es el segundo dato de alarma; el edema cerebral secundario a hiperamonemia o la falla orgánica múltiple son manifestaciones que ponen en riesgo la vida de los pacientes.

Son marcadores pronósticos los niveles de bilirrubinas, pH arterial, porcentaje de daño hepático en biopsia, globulina CG, lactato arterial, tiempo de protrombina, capacidad de eliminación de galactosa, niveles de alfafetoproteínas, edad, falla renal, hipotensión e infecciones agregadas.

La sobrevida es de 30-70%, según la etiología, la evolución, el tiempo entre la ictericia y duración de la insuficiencia, así como el manejo establecido.⁷⁻¹⁶

La 4-4' diaminodimetilsulfona (DDS) o Dapsona¹⁷⁻²² es pariente de las sulfonas, y ha sido la piedra angular del manejo de la lepra desde la segunda mitad del siglo XX, otras indicaciones clínicas discutibles son: acné conglobata y vulgaris, pénfigo, dermatitis herpetiforme, profilaxis de *Pneumocystis carinii*, otras dermatosis o padecimientos inmunológicos (artritis reumatoide, vasculitis y lupus eritematoso sistémico) es causa poco frecuente de reacción de hipersensibilidad, conocida como síndrome de Dapsona, que se presenta en 0.2-0.5% de los pacientes con tratamiento.

Presentamos el caso clínico de un paciente que fue manejado en el Servicio de Infectología de Adultos del Hospital Central Militar, por presentar insuficiencia hepática hiperaguda secundaria al uso de Dapsona, indicada para tratamiento de acné vulgar, con el fin de alertar al médico general e in-

ternista y, asimismo, recordar al dermatólogo sobre la existencia de esta reacción, aunque poco frecuente, que puede presentarse en los pacientes que la reciben.

Caso clínico

Masculino de 19 años de edad, con antecedentes de tratamiento para acné con Dapsona 100 mg/24 h en el mes de noviembre, dosis que fue aumentada a 300 mg al día al no encontrar respuesta satisfactoria para el problema de piel.

Los días 14 y 15 de diciembre del 2004 es referido a este nosocomio para su estudio; ingresó por el Servicio de Urgencias, con un mes de ataque al estado general, ictericia +++, taquipnea, palpitaciones, cansancio al realizar actividades físicas o ejercicio que antes no le cansaba, escalofríos y fiebre no cuantificada; acudió al médico particular, quien lo trató con paracetamol, amoxicilina y ambroxol, sin mejoría clínica, y presenta reacción al medicamento, edema en cara, prurito y vértigo.

Durante su encame se detectó ictericia generalizada, fiebre hasta de 39.5 °C axilar, alteraciones en estado de conciencia, epistaxis. Fue tratado con ceftazidima, metadoxina, metilprednisolona, benzoato de sodio, vitamina K y metionina; cursó inestable, con lesiones dérmicas en fase de descamación.

Al mes de ser egresado, acudió a consulta encontrándose con dolor leve en hipocondrio derecho y visión borrosa. Presentó dos dermatosis: la primera en cara, pecho y espalda, constituida por las lesiones de acné quístico, y la segunda fue generalizada, caracterizada por eritema (con tendencia a ser violáceo), descamación y con algunas lesiones hemorrágicas en las extremidades, que afectaban las palmas y las plantas.

Su evolución fue a la mejoría y egresó a los 12 días de internamiento, con tendencia a disminuir la ictericia. Se controló como externo, con citas periódicas, la última fue el 17 de febrero del 2005, con estudios de función hepática normales y buenas condiciones generales.

En el *cuadro 1* se presentan y reportan los estudios de laboratorio, gabinete y de histopatología realizados con el seguimiento correspondiente, en donde se observan los cambios observados.

Resultados

Urocultivo negativo, hemocultivo negativo, VDRL negativo, búsqueda de leptospiras en orina negativo, células LE positivo, VCG 20 mm/h, PCR 5.9, HAV IgM no reactivo, HAV total reactivo, HBsAg no reactivo, anti-HBs < 5 mUI/mL, anti-HVC no reactivo, anti-HBcIgM 0, anti-HBc total, dos.

Ultrasonido de hígado y vías biliares con hígado de límites mayores normales, con cambios mínimos en páncreas.

Biopsia hepática: hígado con preservación de arquitectura, inflamación preportal moderada (grado 1), sin fibrosis

Cuadro 1. Estudios de laboratorio, gabinete e hispatología.

	Bilir. T	Bilir. Dir	TGO	TGP	LDH		
16/12/04	2.85	0.95	4 320	3 331	3 931		
17/12/04	4.10	2.20	10 940	8 480	16 880		
18/12/04	6.30	4.50	2 738	3 642	4 356		
20/12/04	11.73	8.73	438	2 606			
23/12/04	3.10	1.90	66		485		
27/12/04	2.00	1.10	65	503			
25/01/05	0.50	0.20	53	116			
	Gluc	Leuc	Hb	Pla	TTP	TP	Cr
16/12/04	116	13.14	10.01	176			1.6
17/12/04	97	13.50	8.80	130			1.00
18/12/04		10.20	9.80	113	34 seg	24.2%	
20/12/04					38.8 seg	42.7%	0.80
23/12/04	112				27.2 seg	78.7%	0.60
27/12/04					26.5 seg	100%	
25/01/05		9.90	16.10	335	36.1 seg	89.7%	

(estadio 0), con numerosas células de Kupffer, esteatosis de gota fina, colestasis intracitoplasmática focal, con dilatación sinusoidal y ocasionales depósitos biliares.

Discusión

Los primeros criterios para integrar el síndrome de Dapsona o Sulfona fueron descritos en 1949, cuando se inició el manejo con múltiples drogas contra la lepra;²³ los que se aceptan en la literatura actual son los propuestos por Richardus y Smith:^{19,24}

1. Síntomas que aparecen en las primeras ocho semanas de comenzar el tratamiento con Dapsona y desaparecen al discontinuar la droga.
2. Síntomas que no son atribuidos a otra droga que se dé en forma simultánea.
3. Síntomas no atribuidos a cuadros de lepra.
4. Descartarse otras etiologías o causas que den molestias similares.
5. Por lo tanto, el diagnóstico es de exclusión.
6. Siempre deben realizarse todos los esfuerzos para descartar otras patologías, y en caso de existir asociación epidemiológica de historia de uso reciente de Dapsona, tener en mente esta posibilidad.

Se aceptan los siguientes datos clínicos: fiebre, linfocitosis, dermatitis exfoliativa, linfadenopatía, metahemoglobinemia y anemia hemolítica, datos que aparecen de tres a seis semanas de iniciado el medicamento; la afección de vías biliares y de hígado se ha reportado en algunos casos, con incremento de bilirrubinas totales y transaminasas.^{21,25,26}

Algunos autores lo consideran dentro del síndrome DRESS (Drugs Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms), asociados con medicamentos como anticonvulsivantes, minociclina, dapsona, sulfonamidas, alopurinol, entre otros; este síndrome puede presentarse en forma incompleta.^{17,18,24}

La agranulocitosis es un efecto secundario reportado que ocurre en pacientes con uno a tres meses de tratamiento y en forma aislada, sin el síndrome de Dapsona, por daño al citocromo 450 y alteraciones en su metabolismo; los eritrocitos y leucocitos expuestos a hidroxilamina en la médula ósea son destruidos.^{20,26,27}

La hiperbilirrubinemia se debe a hemólisis por deficiencia de metahemoglobina reductasa^{22,25,26,28} o por daño hepático directo; las biopsias demuestran colangitis, colestasis y necrosis de los hepatocitos, infiltrado portal linfocitario y/o eosinofílico lobular; estos datos histológicos se manifiestan clínicamente con elevación de transaminasas, deshidrogenasa láctica, hiperbilirrubinemia de magnitud variable, tan severa que causa insuficiencia hepática o incluso la muerte.^{23,29-32}

La génesis de la lesión hepática inducida por sulfonas/Dapsona, no está claramente identificada; se discute sobre su etiología, pues algunos autores la relacionan con idiosincrasia, hipersensibilidad, sobredosis accidental o inducida, toxicidad o combinación de ellas,^{23,29-31,33-53} por los daños histológicos que se documentan en las biopsias hepáticas, el incremento de los eosinófilos y la colestasis, que son factores identificados y que además sirven para tener idea del pronóstico y de las secuelas.^{39,42,54}

Nuestro caso recibió DDS 100 mg diarios por un mes, y ante la pobre respuesta del acné vulgaris, el paciente incrementó la dosis a 300 mg diarios, y al sexto o séptimo día inició con ataque al estado general, eritrodermia o dermatitis exfoliativa, fiebre elevada hasta 40.5 °C axilar, alteraciones enzimáticas, leucocitosis con neutrofilia y prolongación del tiempo de protrombina, así como somnolencia y cambios mentales; se descartaron causas infecciosas como hepatitis viral A y B, citomegalovirus, herpes y VIH/SIDA, además de que los hemocultivos fueron negativos, por lo que la posibilidad de sobredosis, intoxicación o hipersensibilidad idiosincrásica no puede descartarse.

Por otro lado, hubo anemia hemolítica, hiperbilirrubinemia indirecta e incremento de reticulocitos, pero no pudimos detectar deficiencias de metahemoglobina reductasa que explicaran que estuvo asociada en la patogénesis del síndrome de Dapsona, o por la respuesta reactiva tan agresiva ante la catástrofe sistémica que afectó su estado general/inflamatorio/destructivo tisular, en especial a nivel de piel, hígado, bazo, médula ósea, sangre, ganglios y sistema nervioso central.

Basados en la experiencia anecdótica del uso de esteroides sistémicos, medidas de sostén, vitamina K parenteral y cefalosporinas de tercera generación, la respuesta fue adecuada; sin embargo, no hay estudios controlados que avalen tal situación,^{19,20,24,27} además de que los datos de necrosis tisular severa, manifestados por el incremento tan exagerado y pocas veces visto de las enzimas hepáticas y de transaminasas, aunado con la falla orgánica múltiple, han obligado a proponer medidas heroicas como plasmaféresis y el trasplante hepático⁶⁻⁸ como únicas alternativas de salvar la vida o modificar el pronóstico fatal. Pero la infraestructura necesaria, las pruebas de histocompatibilidad de los donadores, la disponibilidad de éstos y los equipos multidisciplinarios con experiencia dificultan todavía en nuestros días su aplicación rutinaria; en este caso la respuesta rápida, la desaparición de la fiebre en las primeras 24 horas de manejo, la mejoría del estado de conciencia y no evidencias de sangrado dieron la pauta para continuar con la terapia indicada.

El uso de Dapsona debe hacerse con cuidado y cautela, los médicos dermatólogos son los que prescriben con mayor frecuencia este medicamento y quienes deben considerar la posibilidad de esta eventualidad y efectuar vigilancia las primeras ocho semanas del seguimiento, para evitar en lo posible reacciones fatales impredecibles.

Referencias

- O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993; 342: 273-5.
- Schmidt FV, Atillasoy E, Shakil AO, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 29-34.
- Ostropowicz G, Fontana RJ, Shiødt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137: 947-54.
- Ritt DJ, Whelan G, Werner DJ, Eigenbrodt EH, Schenker S, Combes B. Acute hepatic necrosis with stupor or coma. An analysis of thirty-one patients. *Medicine (Baltimore)* 1969; 48: 151-72.
- Rakela J, Mosley JW, Edwards VM, Govindarajan S, Alpert E. The acute hepatic failure study group. A double-blinded, randomized trial of hydrocortisone in acute hepatic failure. *Dig Dis Sci* 1991; 36: 1223-8.
- Rakela J, Lange SM, Ludwig J, Baldus WP. Fulminating hepatitis: Mayo Clinic experience with 34 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 289-92.
- Shakil AO, Kramer D, Mazariegos GV, Fung JJ, Rakela J. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transpl* 2000; 6: 163-9.
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminating hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-45.
- Lee WM, Galbraith RM, Watt GH, et al. Predicting survival in fulminating hepatic failure using serum Gc-protein concentrations. *Hepatology* 1995; 21: 101-15.
- Schmidt FV, Bondesen S, Petersen I, Dalhoff K, Ott P, Tygstrup N. Admission levels of serum Gc-globulin: predictive value in fulminating hepatic failure. *Hepatology* 1996; 23: 713-8.
- Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 558-63.
- Izumi S, Langley PG, Wendon J, et al. Coagulation factor V levels as a prognostic indicator in fulminating hepatic failure. *Hepatology* 1996; 23: 1507-11.
- Pereira LLMB, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminating hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut* 1992; 33: 98-102.
- Harrison PM, O'Grady JG, Keays RT, Alexander GJM, Williams R. Serial prothrombin time as prognostic indicator in paracetamol induced fulminating hepatic failure. *BMJ* 1990; 301: 964-6.
- Donaldson BW, Gopinath R, Wanless IR, et al. The role of transjugular liver biopsy in fulminating liver failure: relation to other prognostic indicators. *Hepatology* 1993; 18: 1370-4.
- Ranek L, Andreassen PB, Tygstrup N. Galactose elimination capacity as a prognostic index in patients with fulminating liver failure. *Gut* 1976; 17: 959-64.
- Itha S, Kumar A, Dhingra S, Choudhuri G. Dapsone induce cholangitis as a part dapsone syndrome: a case report. *BMC Gastroenterology* 2003; 3: 15. <http://www.biomedcentral.com.230x/3/21>
- Ghilsain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drugs reactions: Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002; 81. <http://dermatology.cdlib>
- Richardus JH, Smith TC. Increased incidence in leprosy of hypersensitivity reactions of dapsone after introduction of multidrug therapy. *Lepr Rev* 1989; 60: 267-73.
- Allday EJ, Barnes J. Toxic effects of diaminodiphenylsulphone in the treatment of leprosy. *Lancet* 1951; 2: 205-6.
- Kromann NP, Vilhelmsen R, Stahl D. The dapsone syndrome. *Arch Dermatol* 1982; 118: 531-2.
- DeGowin RL. A review of therapeutic and hemolytic effects of dapsone. *Arch Intern Med* 1967, 120: 242-8.
- Ransohoff DF, Jacobs G. Terminal hepatic failure following a small dose of sulfamethoxazole-trimethoprim. *Gastroenterology* 1981; 80: 816-9.
- Tee AKL, Oh HLM, Wee IYJ, Khoo BP. Case clinical. Dapsone hypersensitivity syndrome masquerading as a viral exanthema: three cases and mini review. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 375-8.
- Johnson DA, Cattau EL Jr, Kuritsky JN, Zimmerman H. Liver involvement in the sulfone syndrome. *Arch Intern Med* 1986; 146: 875-7.
- Coleman MD. Dapsone mediated agranulocytosis: risks, possible mechanisms and prevention. *Toxicology* 2001; 162: 53-60.
- Millikan LE, Harrell ER. Drug reactions to the sulfones. *Arch Dermatol* 1970, 102: 220-4.
- Coleman MD. Dapsone toxicity: some current perspectives. *Gen Pharmacol* 1995, 26: 1461-7.
- Eugeni LR, Talamoni RA. Dapsone sobredosis intencional. *Arch Argent Pedir* 1999; 997: 342-5.
- Allday EJ, Barnes J. Toxic effects of diamino-diohenylsulphone in treatment of leprosy. *Lancet* 1951; 2: 205-8.
- Kromann N, Vilhelmsen R, Sthal D. The dapsone syndrome. *Arch Dermatology* 1982; 118: 531-2.
- Noble A, McDonald A. Drug induced hepatotoxicity. *NEJM* 1996; 333: 864.
- Manteca AL, Muradas J, Pérez CJL. Dapsone syndrome. *Rev Clin Esp* 2002; 202: 414-5.
- Kumar RH, Kumar MV, Thappa DM. Dapsone syndrome. A five years retrospective analysis. *Indian J Lepr* 1970; 70: 270-2.
- Corp CC, Ghishan FK. Sulfone syndrome complicated by pancreatitis and pleural effusion in an adolescent received for dapsone for treatment acne vulgaris. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998; 78: 26-8.
- McKenna KE, Robinson J. The dapsone hypersensitivity syndrome occurring in a patient with dermatitis herpetiformis. *Br J Dermatol* 1997; 137: 657-8.
- Prussick R, Shear HL. Dapsone hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(2 Pt 2): 346-8.

38. Dhamija R, Kumar D, Khurana G. Dapsone syndrome. *Trop Doct* 1995; 25: 175-7.
39. McGoldrick MD, Bailie GR. Severe accidental dapsone overdoses. *Am J Emerg Med* 1995; 13: 414-5.
40. Puris AS, Gupta R, Ghoshal UC, et al. Hepatic injury sulfone syndrome: hepatitis or cholestasis? *Indian J Gastroenterol* 1995; 14: 20.
41. Hiran S, Pande TK, Rizvi SA et al. Dapsone syndrome. *J Assoc Physicians India* 1994; 42: 497-8.
42. Joseph MS. Early onset dapsone syndrome. *Indian J Lepr* 1994; 66: 237-8.
43. Saito S, Ikezawa Z, Miyamoto H, Kim S. A case of dapsone syndrome in Goa. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 152-6.
44. Rege VL, Shukla P, Maskarenhas PF. *Indian J Lepr* 1994; 66: 59-64.
45. Stephen G, George O, Mathai D, et al. Dapsone syndrome. *J Assoc Physicians India* 1994; 42: 72-4.
46. Singal A, Sharma SC, Baruah MC, Gautam KM. Early onset dapsone syndrome. *Indian J Lepr* 1993; 65: 443-5.
47. Reeve PA, Ala J, Halla JJ. Dapsone syndrome in Vanuatu: a high incidence during multidrugs treatment (MTD) of leprosy. *J Trop Med Hyg* 1992; 95: 26-270.
48. Velasco PF. Dapsone syndrome. *Med Clin (Barc)* 1991; 97: 77.
49. Ramanan C, Ghorpade A, Manglani RH. Dapsone syndrome. *Indian J Lepr* 1991; 63: 226-33.
50. Chan HL, Lee KO. Tonsillar membrane in (DDS) dapsone syndrome. *Int J Dermatol* 1991; 30: 216-8.
51. Khare AK, Bansal NK, Meena HS. Dapsone syndrome, report a case. *Indian J Lepr* 1987; 59: 106-8.
52. Cabrera H. Síndrome de hipersensibilidad a la dapsona. *Arch Argent Dermatol* 1997; 47: 255-7.
53. McDonald LD. Acute dapsone intoxication. *Pediatr Emerg Care* 1994; 2: 27-9.
54. Ramose K, Andreasen PB, Ranek L. Functioning liver mass in uncomplicated and fulminating acute hepatitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 65-72.