

# Dapson – mechanizm działania, bezpieczeństwo stosowania oraz rola w leczeniu pemfigoidu pęcherzowego w świetle najnowszych wytycznych

## Dapsone – mechanism of action, safety of use and the role in the treatment of bullous pemphigoid according to current recommendations

Magdalena Żychowska, Aleksandra Batycka-Baran, Jacek Szepietowski, Wojciech Baran

Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Przegl Dermatol 2016, 103, 176–184  
DOI: 10.5114/dr.2016.59141

### STRESZCZENIE

#### SŁOWA KLUCZOWE:

glikokortykoterapia, pemfigoid pęcherzowy, dapson.

#### KEY WORDS:

glucocorticoid therapy, bullous pemphigoid (BP), dapsone.

Od ponad 50 lat dapson jest stosowany w leczeniu pemfigoidu pęcherzowego (BP). Zgodnie z europejskimi wytycznymi z 2015 roku w terapii BP zaleca się stosowanie miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych (GKS) (0,5% propionianu klobetazolu). Ogólne GKS w dawce 0,5–0,75 mg/kg m.c. mogą być podawane w ciężkich postaciach choroby, natomiast dapson jest wskazany jako terapia drugiego rzutu lub leczenie adiuwantowe. W artykule przedstawiamy dane z piśmiennictwa dotyczące mechanizmu działania, skuteczności i bezpieczeństwa dapsonu w terapii BP. Po dokonaniu przeglądu medycznej bazy danych PubMed znaleźliśmy jedną metaanalizę oraz 7 badań klinicznych bez randomizacji oceniających skuteczność dapsonu w BP, która w monoterapii mieści się w granicach 20–45,4%. W przypadku stosowania dapsonu w połączeniu z miejscowymi GKS skuteczność wzrasta do 63–76%. Połączenie doustnych GKS z dapsonem umożliwia osiągnięcie remisji w 92–100% przypadków. Wielu autorów sugeruje, że dapson może być skutecznym i bezpiecznym lekiem adiuwantowym, pozwalającym na redukcję dawek GKS, jednak wciąż brakuje randomizowanych badań oceniających jego skuteczność w terapii BP.

### ABSTRACT

Dapsone has been used in the treatment of bullous pemphigoid (BP) for over 50 years. According to the 2015 European Recommendations, the treatment of choice in BP are potent topical corticosteroids. In this article, we present data from the literature on the mechanism of action, efficacy and safety of dapsone in BP. After an extensive search of the PubMed database, we identified one systemic review and 7 nonrandomized clinical trials assessing the efficacy of dapsone in BP. Data from the literature indicate that monotherapy with dapsone may be effective in 20–45.4% of BP cases. Combined treatment with dapsone and topical potent corticosteroids increases the efficacy up to 63–76%. The combination of oral corticosteroids and dapsone induces remission in 92–100% of cases. According to many authors, dapsone may be an effective and safe corticosteroid-sparing drug. Still there is a need for randomized controlled trials assessing the effectiveness of different treatment options in BP cases.

#### ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Magdalena Żychowska  
Klinika Dermatologii,  
Wenerologii i Alergologii  
Uniwersytet Medyczny  
we Wrocławiu  
ul. Chałubińskiego 1  
50-368 Wrocław  
tel.: +48 669 422 237  
e-mail: magda.zychowska@  
gmail.com

## WPROWADZENIE

Dapson (4-4'-diaminodifenylosulfon – DDS) został po raz pierwszy zsyntetyzowany w 1908 roku, jednak właściwości przeciwbakteryjne leku odkryto dopiero w 1937 roku [1, 2]. Preparat charakteryzuje się najprostszą budową strukturalną ze wszystkich sulfonów. Szczególną uwagę zwraca podwójny mechanizm jego działania – przeciwbakteryjny lub przeciw pasożytniczy i przeciwzapalny. Lek ze względu na właściwości przeciwbakteryjne jest wykorzystywany w profilaktyce i leczeniu rozmaitych schorzeń, m.in. trądu, malarii i infekcji *Pneumocystis jirovecii* u pacjentów zakażonych HIV. W dermatologii szczególnie korzystne działanie dapsonu obserwuje się w przewlekłych chorobach zapalnych charakteryzujących się występowaniem nacieków neutrofilowych lub eozynofilowych, np. w opryszczkowatym zapaleniu skóry, linijnej IgA dermatozie pęcherzowej, podrogowej krostkowej dermatozie lub rumieniu wyniosłym i długotrwałym.

## BUDOWA I MECHANIZM DZIAŁANIA

Dapson należy do preparatów z grupy sulfonów. Pod względem budowy chemicznej lek można sklasyfikować jako pochodną anilinową. Biodostępność dapsonu po podaniu doustnym przekracza 86%, a maksymalne stężenie we krwi lek osiąga po 2–8 godzinach. Po przyjęciu jednorazowej dawki 100 mg doustnie maksymalne stężenie we krwi obwodowej może wynosić 3,26 mg/l, a po 24 godzinach zmniejsza się do 1,95 mg/l [3]. Po wprowadzeniu do organizmu dapson jest dystrybuowany do każdego narządu, a jego obecność w skórze, mięśniach, wątrobie i nerkach można wykryć do 3 tygodni po odstawieniu leku. Dapson wiąże się w 50–90% z białkami osocza, przechodzi przez barierę krew–mózg, łożysko, przedostaje się również do mleka karmiących matek [4], w 20% wydalany jest z moczem w postaci niezmienionej, a w 70–80% w postaci rozpuszczalnych w wodzie metabolitów sprzężonych z kwasem glukuronowym.

Lek jest metabolizowany głównie w wątrobie w wyniku acetylacji lub *N*-hydroksylacji [5]. W mniejszym stopniu w metabolizmie dapsonu biorą udział leukocyty wielojądrzaste. W procesie acetylacji przy udziale *N*-acetylotransferazy powstaje monoacetylo-dapson (MADDS), a w procesie hydroksylacji przy udziale mikrosomalnych enzymów wątrobowych cytochromu P450 (głównie CYP2E1) – hydroksylamina dapsonu (DDS-NOH) [6]. To właśnie DDS-NOH jest odpowiedzialna za wiele działań niepożądanych występujących w trakcie stosowania leku, m.in. methemoglobinemię, niedokrwistość hemolityczną, agranulocytozę. Hydroksylacja dapsonu, tym razem

przy udziale leukocytów wielojądrzastych, zachodzi również w zmienionej chorobowo skórze w dermatozach zapalnych [7]. Uważa się, że DDS-NOH to aktywny metabolit, którego głównym działaniem jest hamowanie chemotaksji i dlatego dapson ma działanie przeciwzapalne w wielu chorobach skóry [8].

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W trakcie stosowania dapsonu mogą wystąpić nudności, bóle brzucha, zmniejszenie apetytu i wymioty. Dapson jest lekiem potencjalnie hepatotoksycznym, w trakcie leczenia może dochodzić do wzrostu stężenia transaminaz i bilirubiny. U osób z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej i niedokrwistością hemolityczną może pojawić się żółtaczka przedwątrobową. Pojawienie się objawów uszkodzenia wątroby powinno nasuwać podejrzenie zespołu nadwrażliwości na dapson (ang. *dapsone hypersensitivity syndrome* – DHS) [9].

Częstymi działaniami niepożądanymi są rozmaite zmiany skórne – rumień wielopostaciowy, pokrzywka, rumień guzowaty, osutki płonicopodobne i odropodobne. Bardzo rzadkim, ale groźnym powikłaniem jest toksyczna nekroliza naskórka Lyella. Rzadko również dochodzi do rozwoju reakcji fotoalergicznyc, za które prawdopodobnie odpowiadają metabolity dapsonu [10]. Według doniesień piśmiennictwa zmiany skórne występują aż u 30–40% pacjentów z AIDS leczonych dapsonem w połączeniu w trimetoprimem [11].

Najgroźniejsze działania niepożądane dapsonu, takie jak methemoglobinemia, niedokrwistość hemolityczna i agranulocytoza, są związane z powstawaniem jego metabolitów, głównie DDS-NOH. Ponieważ powstawanie DDS-NOH w trakcie stosowania dapsonu jest nieuniknione, wielu autorów uważa, że wspomniane działania niepożądane wystąpią zawsze w trakcie leczenia, ale mogą mieć różną intensywność. Z kolei pacjenci z niedoborem dehydrogenazy glukozo-6-fosforanowej są szczególnie predysponowani do rozwoju niedokrwistości hemolitycznej w trakcie stosowania leku [12].

Jedną z możliwości ograniczenia działań niepożądanych dapsonu związanych z powstawaniem DDS-NOH, jest stosowanie inhibitorów cytochromu P450, takich jak ketokonazol lub cymetydyna. Niektórzy autorzy zalecają stosowanie cymetydyny w przypadku leczenia dużymi dawkami – powyżej 200 mg dapsonu na dobę. Hamowanie powstawania DDS-NOH ogranicza również skuteczność leku, ponieważ głównie temu metabolitowi przypisuje się zdolność do hamowania chemotaksji. Inną możliwością hamowania produkcji methemoglobiny jest stosowanie w trakcie leczenia dapsonem witaminy C (kwasu askorbinowego) łącznie z witaminą E. W piś-

miennictwie istnieją sprzeczne dane co do skuteczności takiego postępowania [13, 14].

W trakcie leczenia dapsonem może wystąpić neuropatia obwodowa, co wymaga natychmiastowego zaprzestania stosowania leku. Objawy neuropatii mogą wycofać się samoistnie, lecz trwa to na ogół kilka miesięcy lub lat. Opisano również przypadek ślepoty w wyniku uszkodzenia nerwu wzrokowego po przedawkowaniu dapsonu w celach samobójczych [15]. Część autorów zwraca również uwagę na możliwość wystąpienia polekowego aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u pacjentów przyjmujących dapson (ang. *drug-induced aseptic meningitis*). Dotychczas jednak tego typu powikłanie obserwowano raczej w wyniku stosowania kotrimoksazolu lub ibuprofenu [16].

### Methemoglobinemia

Methemoglobina (metHgb) powstaje w wyniku utlenienia żelaza hemowego ze stopnia +2 do +3. Ze względu na wyższe powinowactwo metHgb niż prawidłowej hemoglobiny do tlenu dochodzi do niedotlenienia tkanek. Methemoglobinemia może być przyczyną sinicy i duszności. Objawy kliniczne na ogół zaczynają się pojawiać przy stężeniu metHgb przekraczającym 15% całkowitego stężenia hemoglobiny [17]. Sinica jest najwcześniejszym objawem methemoglobinemii i wynika z ciemnego koloru metHgb powodującej czekoladowobrązowe zabarwienie krwi. Przy stężeniu methemoglobiny 20–50% pojawia się zmęczenie, osłabienie, zawroty i bóle głowy, duszność i tachykardia. Gdy stężenie metHgb przekroczy 50%, mogą wystąpić groźne zaburzenia rytmu serca, napady drgawkowe oraz śpiączka [18].

Methemoglobinemia jest spowodowana przez hydroksylaminę DDS-NOH, która ma silne właściwości utleniające. Aktywność dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej (G6PD) pozostaje w granicach normy, a w przypadku jej niedoboru dochodzi przede wszystkim do rozwoju niedokrwistości hemolitycznej. W przypadku ciężkiej methemoglobinemii leczeniem z wyboru są dożylnie iniekcje błękitu metylenowego w dawce początkowej 1–2 mg/kg m.c. (0,1–0,2 ml/kg m.c. 1-procentowego roztworu). W łagodniejszych przypadkach można stosować błękit metylenowy doustnie (3–4 razy w dawce 60 mg) lub kwas askorbinowy (w dawce 300–400 mg/dobę) [19]. Kwas askorbinowy ma właściwości antyoksydacyjne, hamuje w ten sposób tworzenie metHgb i hemolizę krwinek czerwonych.

Innymi preparatami, które mogą powodować methemoglobinemię, są: sulfonamidy, chlorochina, fenacetyna, nitroprusydek sodu, naftaleny (zawarte w preparatach przeciwko molom), barwniki aniliny oraz leki miejscowo znieczulające (lidokaina, benzokaina, prylokaina).

### Zespół nadwrażliwości na dapson

Zespół nadwrażliwości na dapson (DHS) jest ciężką reakcją idiosynkratyczną charakteryzującą się triadą następujących objawów: gorączka, zmiany skórne oraz objawy narządowe. W przebiegu zespołu występują zwykle rozsiane zmiany skórne, uogólniona limfadenopatia, zapalenie wątroby, zapalenie płuc i uszkodzenie nerek. Zespół opisali po raz pierwszy w 1949 roku Lowe i Smith [20]. Częstość występowania DHS mieści się w przedziale 0,5–3,6% [5, 21]. DHS jest przykładem reakcji nadwrażliwości na lek (ang. *drug-induced hypersensitivity syndrome* – DIHS), określanej również często reakcją polekową z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* – DRESS). Najczęściej tego typu reakcje występują po lekach przeciwdrgawkowych (karbamazepina, fenytoina, fenobarbital), allopurinolu i sulfasalazynie. Pierwsze objawy pojawiają się około 4–6 tygodni po rozpoczęciu leczenia dapsonem. Śmiertelność w DHS wynosi 9,9–11,1% [9, 22]. Najczęstszą przyczyną zgonu jest śpiączka wątrobowa [9]. Do czynników pogarszających rokowanie zalicza się starszy wiek, liczne współistniejące schorzenia ogólnoustrojowe, zajęcie błon śluzowych i zapalenie wątroby [9].

Nieznane są czynniki ryzyka rozwoju reakcji nadwrażliwości. Ostatnio opisano związek między allelem HLA-B\*13:01 a występowaniem DHS w populacji chińskiej [23]. W przypadku szybkiego odstawienia dapsonu i włączenia ogólnej glikokortykosteroidoterapii objawy ustępują w ciągu 2–3 tygodni. W leczeniu stosuje się ogólne glikokortykosteroidy (GKS) w dawce 1–1,5 mg/kg m.c./dobę w przeliczeniu na prednizon. Toksyczne produkty metabolizmu dapsonu mogą się utrzymywać w organizmie nawet do 35 dni, dlatego nie jest zalecana zbyt szybka redukcja dawek GKS, których pochopne odstawienie może doprowadzić do wystąpienia tzw. *rebound phenomenon*, najczęściej w postaci pogorszenia stanu skóry i czynności wątroby [24].

### ZASTOSOWANIE DAPSONU W DERMATOLOGII

W dermatologii wykorzystuje się przede wszystkim właściwości przeciwzapalne i antychemotaktyczne dapsonu w leczeniu chorób z obecnością nacieków neutrofilowych i eozynofilowych w skórze. Mechanizm działania leku wciąż nie jest do końca poznany, a większość dostępnych publikacji opiera się na badaniach na modelach zwierzęcych lub przeprowadzonych w warunkach *in vitro*. Postuluje się, że działanie przeciwzapalne dapsonu polega na hamowaniu chemotaksji leukocytów wielojądrzastych i aktywacji dopełniacza drogą alternatywną [25, 26]. Dapson jest lekiem pierwszego rzutu w opryszkowym zapaleniu skóry (chorobie Duhringa),

pęcherzycy IgA, linijnej IgA pęcherzowej dermatozie, podrogowej krostkowej dermatozie Sneddon-Wilkinsona, rumieniu wyniosłym i długotrwałym (*erythema elevatum et diutinum*) oraz dziecięcej krostkowicy kończyn [27].

Dapson stanowi ponadto jedną z opcji terapeutycznych w pemfigoidzie pęcherzowym (ang. *bullous pemphigoid* – BP), pemfigoidzie błon śluzowych, skórnyim toczniu rumieniowatym, eozynofilowym zapaleniu mieszków włosowych (choroba Ofujięgo), leukocytoklastycznym zapaleniu naczyń, piodermii zgorzelinowej i zespole Sweeta [11, 27–34].

W Stanach Zjednoczonych dostępny jest również dapson w postaci 5% żelu, zarejestrowany do leczenia miejscowego trądziku zwykłego. Zaleca się stosowanie preparatu dwa razy dziennie [35].

Standardowo terapię dapsonem rozpoczyna się od dawek 50–100 mg/dobę, przy dobrej tolerancji dawkę leku można zwiększyć do 150–300 mg/dobę. Zaleca się stosowanie minimalnej skutecznej dawki, umożliwiającej kontrolę objawów choroby. U dzieci wskazane jest podawanie dapsonu w dawce 2 mg/kg m.c./dobę (tabletki można kruszyć lub rozpuszczać) [11].

Przeciwwskazaniami do stosowania dapsonu są nadwrażliwość na lek i ciężka niedokrwistość. Należy również zachować ostrożność u pacjentów z ciężkim uszkodzeniem wątroby, niewydolnością serca, chorobami płuc, genetycznie uwarunkowanym niedoborem dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej lub reduktazy met-Hgb. Przed rozpoczęciem leczenia powinno się zbadać morfologię krwi, oznaczyć parametry wątrobowe (AlAT, AspAT, bilirubina, GGTP) i nerkowe (kreatynina). Zaleca się również wykonanie badania ogólnego moczu, badań serologicznych w kierunku wirusowych zapaleń wątroby, oznaczenie aktywności dehydrogenazy glukozy-6-fosforanowej. Wozel i Blasum [27] zalecają wykonywanie kontrolnej morfologii z rozmazem i oznaczeniem poziomu retikulocytów co 2 tygodnie przez pierwsze 3–6 miesięcy leczenia, a następnie co 2–4 miesiące. Z kolei oznaczenie parametrów wątrobowych i nerkowych powinno się wykonywać początkowo co miesiąc, a po pół roku leczenia – co 2–4 miesiące [11, 27]. Zaznacza się, że nie ma ściśle określonej górnej granicy normy dla metHgb u pacjentów leczonych dapsonem. Część autorów nie zaleca rutynowej kontroli metHgb, a oznaczenie powinno być wykonywane jedynie w przypadku wystąpienia objawów klinicznych. Najbardziej wiarygodne jest oznaczenie metHgb 14 dni po rozpoczęciu terapii [11, 27].

Ze względu na właściwości przeciwzapalne i antychemotaktyczne próbuje się wykorzystywać lek nie tylko w dermatologii, lecz także w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, eozynofilowego zapalenia powięzi, autoimmunologicznej plamicy mało-

płatkowej [36], astmy oskrzelowej, padaczki i glejaków [27, 37].

## ZASTOSOWANIE DAPSONU W LECZENIU PEMFIGOIDU

Pemfigoid jest najczęstszą autoimmunologiczną chorobą pęcherzową, występującą głównie u ludzi w podeszłym wieku, choć może pojawić się również u dzieci. Choroba wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością wynikającą m.in. z wieku chorych, schorzeń towarzyszących i stosowanej terapii. Podstawowymi lekami wykorzystywanymi w leczeniu BP są GKS – miejscowe lub ogólne. Według najnowszych europejskich wytycznych opracowanych przez Europejskie Forum Dermatologii we współpracy z Europejską Akademią Dermatologii i Wenerologii leczeniem pierwszego rzutu w ograniczonym lub zlokalizowanym BP o łagodnym przebiegu powinny być miejscowe GKS – propionian klobetazolu 0,05% w kremie lub maści. W ciężkich postaciach choroby, w przypadku uogólnionych zmian skórnych można zastosować także ogólne GKS w dawce 0,5–0,75 mg/kg m.c. Stwierdzono, że stosowanie prednizonu w dawce powyżej 1 mg/kg m.c. wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością i obecnie leczenie to nie jest zalecane [38–41]. W praktyce ogólne GKS są nadal często stosowane w terapii BP w różnych krajach [42–44]. Należy zaznaczyć, że ogólna kortykosteroidoterapia może być związana z występowaniem działań niepożądanych, takich jak zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy i chorób sercowo-naczyniowych. Wykazano, że miejscowe, silne GKS charakteryzują się wyższą skutecznością w porównaniu z prednizonem podawanym doustnie. W przypadku leczenia miejscowego uzyskiwano kontrolę objawów chorobowych u 100% pacjentów z umiarkowaną nasiloną chorobą i u 99% z rozległym BP, w przypadku prednizonu stosowanego doustnie odsetki te wynosiły odpowiednio – 95% i 91% [45].

Pemfigoid pęcherzowy dotyczy głównie ludzi w podeszłym wieku i ze względu na ich liczne obciążenia internistyczne, m.in. cukrzycę, nadciśnienie tętnicze, choroby sercowo-naczyniowe, stale poszukuje się nowych opcji terapeutycznych, umożliwiających zmniejszenie dawki lub odstąpienie od stosowania ogólnie GKS – tzw. *glucocorticosteroid-sparing drugs*. Do alternatywnych metod terapeutycznych zalicza się azatioprynę, mykofenolan mofetylu, dapson, metotreksat, cyklosporynę A i cyklofosamid. Wciąż nie ma jednak randomizowanych badań oceniających skuteczność różnych opcji terapeutycznych BP.

Od ponad 50 lat dapson jest stosowany w leczeniu BP. Po dokonaniu przeglądu bazy danych PubMed znaleźliśmy jedną metaanalizę oraz 7 badań klinicznych bez randomizacji oceniających skuteczność

dapsonu w BP [46–53] (tab. 1). Według aktualnych wytycznych dapson (w dawce do 1,5 mg/kg m.c.) może być stosowany jako leczenie drugiego rzutu (adiuwantowe), w przypadku braku skuteczności lub przeciwwskazań do miejscowej lub ogólnej glikokortykosteroidoterapii. Autorzy wytycznych zwracają również uwagę, że w piśmiennictwie dostępne są jedynie doniesienia dotyczące pojedynczych serii przypadków lub badań retrospektywnych wskazujących na skuteczność dapsonu w leczeniu BP [39].

Pomimo początkowo dużego zainteresowania dapsonem w leczeniu chorób z grupy BP, badania wskazują, że lek ten nie jest obecnie często stosowany w tej chorobie.

W 2012 roku opublikowano badanie retrospektywne przeprowadzone u 122 pacjentów hospitalizowanych w latach 1987–2007 w Iranie z powodu BP. Aż u 73,8% były stosowane doustne GKS, tylko 2 pacjentów otrzymywało tetracyklinę, a 1 pacjent – dapson [43]. Z innej retrospektywnej analizy przeprowadzonej w Danii u 98 pacjentów wynika, że ogólne GKS były stosowane u 91% pacjentów, z tym że u większości dodatkowo terapia była uzupełniona innym lekiem immunosupresyjnym w celu zmniejszenia dawki GKS. Lekiem tym najczęściej była azatiopryna (82%), a następnie metotreksat (11%), w pojedynczych przypadkach mykofenolan mofetylu, rituksymab lub dapson. U wszystkich pacjentów stosowano zwykle miejscowo GKS, rzadko jednak w monoterapii (5% pacjentów) [44].

Również z badania ankietowego przeprowadzonego w 2008 roku na 42 niemieckich oddziałach dermatologicznych (akademickich i nieakademickich) wynika, że na 73% oddziałów w leczeniu BP stosowa-

no ogólne GKS (w 53% przypadków w dawce poniżej 1 mg/kg m.c.; w 47% przypadków w dawce 1–2 mg/kg m.c. w przeliczeniu na prednizon). Na większości oddziałów nie było ściśle ustalonych schematów redukcji dawek, a postępowanie uzależniano od odpowiedzi klinicznej. Preferowano również całkowite odstawienie GKS po uzyskaniu remisji klinicznej, ale na 31% oddziałów stosowano podtrzymującą dawkę poniżej 7,5 mg prednizonu. Na 27% oddziałów stosowano wyłącznie miejscowe GKS. Adiuwantowym lekiem pierwszego rzutu w większości przypadków była azatiopryna (69%), rzadziej dapson (22%) lub tetracyklina z nikotynamidem (9%). Na 28% oddziałów dapson był stosowany jako lek adiuwantowy drugiego rzutu. Stosunkowo rzadko wykorzystywano mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy, metotreksat lub cyklosporynę (leczenie trzeciego rzutu). Według autorów dapson charakteryzował się szybszym początkiem działania w porównaniu z azatiopryną lub mykofenolanem mofetylu [42].

Skuteczność dapsonu w BP polega na hamowaniu tworzenia nacieków neutrofilowych w skórze przez hamowanie chemotaksji tych komórek. Thuong-Nguyen i wsp. wykazali, że dapson w zależności od stężenia blokuje aż w 75% adhezję neutrofilów do przeciwciał IgA i IgG związanych z antygenami błony podstawnej [54]. Badania *in vitro* wskazują również, że dapson hamuje aktywność mieloperoksydazy i innych enzymów lizosomalnych, a także produkcję toksycznych związków tlenu w neutrofilach [55]. Ponadto dapson nie tylko hamuje chemotaksję neutrofilów pod wpływem interleukiny 8 (IL-8), lecz także produkcję IL-8 przez keratynocyty,

Tabela 1. Skuteczność dapsonu w leczeniu pemfigoidu pęcherzowego

Table 1. Efficacy of dapsone in the treatment of bullous pemphigoid

Autor	Rodzaj badania	Liczba pacjentów	Dawka dapsonu	Dodatkowe leczenie	Odsetek odpowiedzi	Odsetek całkowitych remisji	Działania niepożądane
Person i Rogers (1977) [50]	retrospektywne	41	brak danych	brak danych	14,6%	12%	brak danych
Piamphongsant i wsp. (1983) [46]	bez randomizacji	28	100–200 mg	nie	45,4%	brak danych	0%
Venning i wsp. (1989) [48]	bez randomizacji	17	maks. 100 mg	miejscowe GKS	76%	41%	35,3%
Jeffes i Ahmed (1989) [53]	retrospektywne	13	brak danych	prednizon ± azatiopryna	92%	92%	brak danych
Bouscarat i wsp. (1996) [47]	retrospektywne	36	50–200 mg	nie/miejscowe GKS	20%/63%	7%/47%	58,3%
Schmidt i wsp. (2005) [51]	retrospektywne	62	1–1,5 mg/kg	metyprednizonon 0,5 mg/kg m.c./dobę + miejscowo propionian klobetazolu	100%	53%	(5%)
Tirado-Sanchez i wsp. (2010) [49]	retrospektywne	7	100 mg	prednizon 0,5–0,75 mg/kg m.c./dobę	100%	100%	71,4%

indukowaną przez związanie autoprzeciwciał z antygenem BP180 [56].

Pierwsze doniesienia piśmiennictwa wskazywały na pewną skuteczność dapsonu w leczeniu BP. Piamphongsant [46] przeprowadził w 1983 roku analizę 28 pacjentów z BP. Monoterapia dapsonem okazała się skuteczna u 45,4% pacjentów. Dawka początkowa wynosiła 100–200 mg/dobę (2–4 mg/kg m.c.) i była stopniowo redukowana co 2–3 tygodnie po uzyskaniu pozytywnej odpowiedzi klinicznej (na ogół po 2–3 tygodniach od rozpoczęcia leczenia) aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej 50–100 mg, utrzymywanej przez kilka miesięcy. Autor badania nie zaobserwował działań niepożądanych w trakcie stosowania powyższego schematu terapeutycznego. Z jego obserwacji wynika, że dapson był szczególnie skuteczny u pacjentów poniżej 60. roku życia, bez względu na obraz kliniczny zmian (podtyp pęcherzykowy, podtyp pęcherzykowo-pęcherzowy lub odmiana Brunstinga-Perry'ego). W ciągu 2–5 miesięcy terapii doszło również do negatywizacji zjawisk immunologicznych (brak krążących we krwi przeciwciał przeciw antygenom błony podstawnej). W razie braku skuteczności dapsonu w monoterapii dołączenie systemowych GKS spowodowało całkowitą remisję zmian, która utrzymywała się również po ich odstawieniu i kontynuowaniu leczenia wyłącznie dapsonem. Nie stwierdzono natomiast skuteczności dapsonu u pacjentów powyżej 60. roku życia z klasyczną odmianą BP, szczególnie u pacjentów z dużymi, dobrze napiętymi pęcherzami. Autor zwraca uwagę, że dapson jest wybitnie skuteczny u pacjentów, u których stwierdzono obfite nacieki neutrofilowe w skórze właściwej w materiale tkankowym. Jeżeli przeważały nacieki eozynofilowe, skuteczność leku była ograniczona [46].

W 1989 roku Venning i wsp. [48] opublikowali wyniki analizy 18 pacjentów z potwierdzonym BP leczonych dapsonem ( $n = 17$ ) lub sulfonamidami ( $n = 1$ ). Całkowitą remisję zmian zaobserwowano u 8 (44%) pacjentów, natomiast u 6 (33%) doszło do częściowej poprawy. U 4 (22%) pacjentów nie zauważono pozytywnej odpowiedzi na zastosowane leczenie. Maksymalna dawka dapsonu wynosiła 100 mg/dobę. Działania niepożądane wystąpiły u 6 (35%) z 17 pacjentów leczonych dapsonem. Autorzy zwracają uwagę na szybką odpowiedź kliniczną w przypadku stosowania dapsonu – poprawę obserwowano już po 2 tygodniach leczenia. We wszystkich przypadkach stosowano jednak dodatkowo silne GKS miejscowo, co mogło wpłynąć na skuteczność prowadzonej terapii [48].

Niewielką skuteczność dapsonu obserwowano w badaniu przeprowadzonym przez Persona i Rogersa w 1977 roku [50]. Jedynie 6 (14,6%) z 41 pacjentów z BP odpowiedziało na leczenie dapsonem, z czego całkowitą remisję uzyskano u 5 chorych.

Autorzy zwrócili również uwagę, że szczególnie dobrze na leczenie dapsonem lub innymi pochodnymi sulfonamidowymi (np. sulfapyrydyną) odpowiadają młodszy pacjenci (poniżej 60. roku życia), zwłaszcza z niskim mianem krążących przeciwciał przeciwko antygenom błony podstawnej lub z przewagą nacieków neutrofilowych nad eozynofilowymi w obrazie histopatologicznym wycinków tkankowych [50, 57].

W 1996 roku Bouscarat i wsp. [47] dokonali retrospektywnej analizy 36 pacjentów z BP leczonych dapsonem, z których część była leczona dodatkowo silnymi GKS miejscowo. Ogólną skuteczność leku oceniono na 44%, wzrost skuteczności terapii zaobserwowano u pacjentów leczonych dodatkowo silnymi GKS miejscowymi. W tej grupie pacjentów poprawę stwierdzono u 63%, a całkowitą remisję u 47% leczonych. U pacjentów otrzymujących wyłącznie dapson odsetki te wynosiły odpowiednio 20% i 7%. Działania niepożądane, w postaci niedokrwistości, methemoglobinemii, sinicy, hemolizy, neutropenii, obserwowano u 21 (58%) z 36 pacjentów. Autorzy badania nie stwierdzili związku między skutecznością dapsonu a wiekiem pacjenta, jednak zwrócili uwagę na zdecydowanie niższą skuteczność dapsonu w porównaniu z wcześniejszymi doniesieniami, w których poprawę osiągnęto aż u 76% pacjentów, a całkowitą remisję zmian pęcherzowych u 44% pacjentów [48]. Poza tym większość autorów stosowała dodatkowo silne maści GKS, którym przypisuje się dużą rolę w leczeniu pemfigoidu o niewielkim, umiarkowanym nasileniu.

Szczególnie dobrą odpowiedź na dapson stwierdzono w przypadku pemfigoidu bliznowaciejącego, gdzie poprawę uzyskiwano aż u 83,3% pacjentów [48, 58]. W piśmiennictwie opisano również przypadki pemfigoidu z obecnością przeciwciał skierowanych przeciwko antygenowi o masie cząsteczkowej 200 kD (anty-p200 pemfigoid), skutecznie leczonego dapsonem [59]. Według części autorów dapson powinien być lekiem z wyboru w pemfigoidzie anty-p200 [59, 60].

W nowszym badaniu, z 2010 roku, Tirado-Sanchez i wsp. [49] porównywali skuteczność i bezpieczeństwo terapii adiuwantowej dapsonem lub azatiopryną u 15 pacjentów z nowo rozpoznany BP. Pacjentów podzielono na dwie grupy: grupa 1. ( $n = 8$ ) była leczona prednizonem w dawce 0,5–0,75 mg/kg m.c./dobę w połączeniu z azatiopryną w dawce 2–3 mg/kg m.c./dobę, natomiast grupa 2. ( $n = 7$ ) oprócz prednizonu otrzymywała dapson w dawce 100 mg/dobę. W obu grupach uzyskano całkowitą reepitelizację wszystkich zmian w ciągu 6 tygodni terapii, chociaż progresja choroby została zatrzymana wcześniej w grupie 1. (2 tygodnie *vs* 3 tygodnie). Częstość występowania działań niepożądanych była porównywalna w obu grupach. Wadą badania był jednak krótki, wynoszący 8 tygodni, czas obserwacji pacjentów [49].

Z kolei Jeffes i Ahmed [53] zaobserwowali dużą skuteczność dapsonu u pacjentów z ciężkim nawracającym BP. Analizą objęto 13 pacjentów leczonych prednizonem i azatiopryną, u których po początkowej poprawie następował nawrót zmian skórnych mimo dużych dawek GKS i azatiopryny. Dołączenie dapsonu spowodowało całkowitą remisję kliniczną u 12 (92%) z 13 pacjentów. Ponadto zmiany skórne nie nawracały nawet przy znacznej redukcji dawki prednizonu. Autorzy tego badania z 1989 roku jako pierwsi wskazali na potencjalną korzyść z dołączenia dapsonu do GKS i/lub leków immunosupresyjnych, zwłaszcza u pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającej kontroli zmian skórnych, a zwiększenie dawki GKS wiązałoby się z dużym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych [53].

Schmidt i wsp. [51] przeprowadzili dużą retrospektywną analizę u 62 pacjentów z BP leczonych metyloprednizolonem (w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę) w połączeniu z dapsonem (w dawce 1–1,5 mg/kg m.c./dobę) i miejscowymi maściami z silnymi GKS (propionian klobetazolu). Po 12 miesiącach terapii u 53% pacjentów uzyskano całkowitą remisję zmian, a działania niepożądane dapsonu w postaci niedokrwistości (Hgb < 7 g/dl) i agranulocytozy wystąpiły jedynie u 5% leczonych [51].

Gurcan i Ahmed [52] w 2009 roku przeprowadzili metaanalizę badań dotyczących skuteczności dapsonu w monoterapii lub w połączeniu z GKS albo lekiem immunosupresyjnym w leczeniu BP. Metaanalizą objęto 372 pacjentów. Skuteczność dapsonu oceniono na 81% w przypadku klasycznego BP i 84% w przypadku pemfigoidu błon śluzowych. Według autorów dapson może być bardzo przydatnym, niedocenianym obecnie, lekiem w terapii autoimmunologicznych chorób pęcherzowych, umożliwiającym obniżenie dawki GKS [52].

Wielu autorów zwraca również uwagę na dużą skuteczność dapsonu w leczeniu BP u dzieci. W przypadku rozległych zmian skórnych dołączenie dapsonu w dawce 1–1,7 mg/kg m.c./dobę umożliwiało kontrolę objawów chorobowych i zmniejszenie dawki GKS, które u dzieci mogą mieć liczne działania niepożądane, w tym powodować zahamowanie wzrostu. Ze względu jednak na rzadkość występowania BP u dzieci nie ma randomizowanych badań, a obserwacje odnośnie do skuteczności dapsonu są oparte na seriach przypadków lub pojedynczych przypadkach. Należy również pamiętać, że BP u dzieci charakteryzuje się dobrym rokowaniem i często samoograniczającym się charakterem [61–63]. Schwieger-Briel i wsp. [62] zaproponowali algorytm leczenia niemowlęcego BP – u wszystkich niemowląt należy stosować miejscowo silne maści GKS, a w przypadku zajęcia ponad 10% powierzchni skóry konieczne jest włączenie GKS ogólnych. W razie

niezadowalającej poprawy niezbędne jest dołączenie drugiego leku ogólnego – autorzy za lek z wyboru w takich sytuacjach uznają dapson ze względu na dobrą tolerancję i dużą skuteczność w innych autoimmunologicznych chorobach pęcherzowych (m.in. linijnej IgA dermatozie pęcherzowej, chorobie Dühringa) u dzieci i niemowląt [62].

## PODSUMOWANIE

Pomimo dość dużego zainteresowania stosowaniem dapsonu w leczeniu BP kilkadziesiąt lat temu, lek ten jest obecnie rzadko wybieraną opcją terapeutyczną. Pierwsze doniesienia wskazywały na bardzo dużą skuteczność dapsonu w BP. Należy jednak pamiętać, że większość rozpoznań BP była wówczas ustalana tylko na podstawie obrazu klinicznego, bez potwierdzenia badaniami immunopatologicznymi. Ponadto powszechnie stosowano miejscowe GKS, które prawdopodobnie przyczyniały się do tak wysokich odsetków remisji choroby. W badaniach dostępnych w bazie PubMed skuteczność dapsonu w monoterapii mieści się w granicach 20–45,4%. W przypadku stosowania dapsonu w połączeniu z miejscowymi GKS skuteczność leczenia wzrasta do 63–76%. Połączenie doustnych GKS z dapsonem umożliwia osiągnięcie remisji w 92–100%. W bazie PubMed dostępna jest tylko jedna metaanaliza wskazująca na korzyść ze stosowania leku aż w 81% przypadków [52]. Wciąż jednak brakuje randomizowanych badań oceniających skuteczność dapsonu w leczeniu BP. Według najnowszych europejskich wytycznych dapson jest rekomendowany jako lek drugiego rzutu (adiuwantowy). Na podstawie przedstawionych badań dapson wydaje się stosunkowo skutecznym i bezpiecznym lekiem drugiego rzutu (adiuwantowym), który może być stosowany z miejscowymi preparatami GKS lub niskimi dawkami GKS ogólnych, co pozwala na poprawę skuteczności terapii lub zmniejszenie dawek GKS. Dapson powinien być rozważany zwłaszcza u pacjentów młodszych (< 60. roku życia), z przewagą nacieków neutrofilowych nad eozynofilowymi w obrazie histopatologicznym, u dzieci oraz w przypadkach pemfigoidu bliznowaciejącego i anty-p200.

## Konflikt interesów

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

## Piśmiennictwo

1. **Buttle G.A.H., Stephenson D., Smith T., Dewing T., Foster G.E.:** The treatment of streptococcal infections in mice with 4:2 diaminodiphenylsulfone. *Lancet* 1937, 229, 1331-1334.
2. **Fromm E., Wittmann J.:** Derivate des p-nitrothiophenols. *Ber Dtsch Chem Ges* 1908, 41, 2264-2273.

3. **Ahmad R.A., Rogers H.J.:** Pharmacokinetics and protein binding interactions of dapsone and pyrimethamine. *Br J Clin Pharmacol* 1980, 10, 519-524.
4. **Sanders S.W., Zone J.J., Foltz R.L., Tolman K.G., Rollins D.E.:** Hemolytic anemia induced by dapsone transmitted through breast milk. *Ann Intern Med* 1982, 96, 465-466.
5. **Zhu Y.L., Stiller M.J.:** Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol* 2001, 45, 420-434.
6. **Gill H.J., Tingle M.D., Park B.K.:** N-Hydroxylation of dapsone by multiple enzymes of cytochrome P450: implications for inhibition of haemotoxicity. *Br J Clin Pharmacol* 1995, 40, 531-538.
7. **Utrecht J., Zahid N., Shear N.H., Biggar W.D.:** Metabolism of dapsone to a hydroxylamine by human neutrophils and mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, 245, 274-279.
8. **Coleman M.D.:** Dapsone: modes of action, toxicity and possible strategies for increasing patient tolerance. *Br J Dermatol* 1993, 129, 507-513.
9. **Lorenz M., Wozel G., Schmitt J.:** Hypersensitivity reactions to dapsone: a systematic review. *Acta Derm Venereol* 2012, 92, 194-199.
10. **Stoekel S., Meurer M., Wozel G.:** Dapsone-induced photodermatitis in a patient with linear IgA dermatosis. *Eur J Dermatol* 2001, 11, 50-53.
11. **McEvoy G.K.:** Dapsone. [w:] AHFS drug information. McEvoy GK (red.). American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, 2011, 622-626.
12. **Prussick R., Shear N.H.:** Dapsone hypersensitivity syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1996, 35, 346-349.
13. **Kelly J.W., Scott J., Sandland M., Van der Weyden M.B., Marks R.:** Vitamin E and dapsone-induced hemolysis. *Arch Dermatol* 1984, 120, 1582-1584.
14. **Prussick R., Ali M.A., Rosenthal D., Guyatt G.:** The protective effect of vitamin E on the hemolysis associated with dapsone treatment in patients with dermatitis herpetiformis. *Arch Dermatol* 1992, 128, 210-213.
15. **Kenner D.J., Holt K., Agnello R., Chester G.H.:** Permanent retinal damage following massive dapsone overdose. *Br J Ophthalmol* 1980, 64, 741-744.
16. **Choi S.Y., Hwang H.Y., Lee J.H., Park J.S., Jang M.S.:** Severe dapsone hypersensitivity syndrome in a child. *Korean J Pediatr* 2013, 56, 260-264.
17. **do Nascimento T.S., Pereira R.O., de Mello H.L., Costa J.:** Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Rev Bras Anestesiol* 2008, 58, 651-664.
18. **Hopkins U.:** Methemoglobinemia – Toxalert. Maryland Poison Center Newsletter 2000, 17, 1-4.
19. **Blanc P.D.:** Methemoglobinemia. [w:] Poisoning and drug overdose. 3 wyd. K.R. Olson (red.). Appleton and Lange, Norwalk 1999, 217-219.
20. **Lowe J., Smith M.:** The chemotherapy of leprosy in Nigeria with an appendix on glandular fever and exfoliative dermatitis precipitated by sulfones. *Int J Lepr* 1949, 17, 181-195.
21. **Rao P.N., Lakshmi T.S.:** Increase in the incidence of dapsone hypersensitivity syndrome – an appraisal. *Lepr Rev* 2001, 72, 57-62.
22. **Tian W., Shen J., Zhou M., Yan L., Zhang G.:** Dapsone hypersensitivity syndrome among leprosy patients in China. *Lepr Rev* 2012, 83, 370-377.
23. **Zhang F.R., Liu H., Irwanto A., Fu X.A., Li Y., Yu G.Q. i inni:** HLA-B\*13:01 and the dapsone hypersensitivity syndrome. *N Engl J Med* 2013, 369, 1620-1628.
24. **Ang C.C., Wang Y.S., Yoosuff E.L., Tay Y.K.:** Retrospective analysis of drug-induced hypersensitivity syndrome: a study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol* 2010, 63, 219-227.
25. **Hall R.P., Lawley T.J., Smith H.R., Katz S.I.:** Bullous eruption of systemic lupus erythematosus. Dramatic response to dapsone therapy. *Ann Intern Med* 1982, 97, 165-170.
26. **Holtman J.H., Neustadt D.H., Klein J., Callen J.P.:** Dapsone is an effective therapy for the skin lesions of subacute cutaneous lupus erythematosus and urticarial vasculitis in a patient with C2 deficiency. *J Rheumatol* 1990, 17, 1222-1225.
27. **Wozel G., Blasum C.:** Dapsone in dermatology and beyond. *Arch Dermatol Res* 2014, 306, 103-124.
28. **Fredenberg M.F., Malkinson F.D.:** Sulfone therapy in the treatment of leukocytoclastic vasculitis. Report of three cases. *J Am Acad Dermatol* 1987, 16, 772-778.
29. **Gurcan H.M., Ahmed A.R.:** Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol* 2009, 10, 383-396.
30. **Ruzicka T., Goerz G.:** Dapsone in the treatment of lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1981, 104, 53-56.
31. **Shibata K., Tateishi T., Yamasaki R., Ohyagi Y., Kira J.:** Successful treatment of a case of steroid-dependent neuro-Sweet disease with dapsone. *Rinsho Shinkeigaku* 2010, 50, 257-261.
32. **Wolf R., Tuzun B., Tuzun Y.:** Dapsone: unapproved uses or indications. *Clin Dermatol* 2000, 18, 37-53.
33. **Wozel G.:** Innovative use of dapsone. *Dermatol Clin* 2010, 28, 599-610.
34. **Zubebier T., Aberer W., Brockow K., Grabbe J., Hamelmann E., Hartmann K. i inni:** Teil 2: Therapie der Urticaria – deutschsprachige Version der internationalen S3-Leitlinie. *Allergol J* 2011, 20, 259-276.
35. **Draeos Z.D., Carter E., Maloney J.M., Elewski B., Poulin Y., Lynde C. i inni:** Two randomized studies demonstrate the efficacy and safety of dapsone gel, 5% for the treatment of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56, 439e1-439e10.
36. **Damodar S., Viswabandya A., Georg B., Mathews V., Chandy M., Srivastava A.:** Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults – a report on 90 patients. *Eur J Haematol* 2005, 75, 328-331.
37. **Smith L.C., Cox N.H.:** Dapsone treatment for eosinophilic fasciitis. *Arch Dermatol* 2008, 144, 845-847.
38. **Rzany B., Partscht K., Jung M., Kippes W., Mecking D., Baima B. i inni:** Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol* 2002, 138, 903-908.
39. **Feliciani C., Joly P., Jonkman M.F., Zambruno G., Zillikens D., Joannides D. i inni:** Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology. *Br J Dermatol* 2015, 172, 866-877.
40. **Roujeau J.C., Lok C., Bastuji-Garin S., Mhalla S., Enginger V., Bernard P.:** High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998, 134, 465-469.
41. **Joly P., Roujeau J.C., Benichou J., Delaporte E., D'Incan M., Dreno B. i inni:** A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study. *J Invest Dermatol* 2009, 129, 1681-1687.
42. **Hofmann S.C., Kautz O., Hertl M., Sticherling M., Zillikens D., Bruckner-Tuderman L.:** Results of a survey of German dermatologists on the therapeutic approaches to pemphigus and bullous pemphigoid. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009, 7, 227-233.
43. **Esmaili N., Hallaji Z., Soori T., Davatchi C.C.:** Bullous pemphigoid in Iranian patients: a descriptive study on 122 cases. *Acta Med Iran* 2012, 50, 335-338.

44. **Kibsgaard L., Bay B., Deleuran M., Vestergaard C.**: A retrospective consecutive case-series study on the effect of systemic treatment, length of admission time and co-morbidities in 98 bullous pemphigoid patients admitted to a tertiary centre. *Acta Derm Venereol* 2015, 95, 307-311.
45. **Joly P., Roujeau J.C., Benichou J., Picard C., Dreno B., Delaporte E. i inni**: A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid. *N Engl J Med* 2002, 346, 321-327.
46. **Piamphongsant T.**: Dapsone for the treatment of bullous pemphigoid. *Asian Pac J Allergy Immunol* 1983, 1, 19-21.
47. **Bouscarat F., Chosidow O., Picard-Dahan C., Sakiz V., Crickx B., Prost C. i inni**: Treatment of bullous pemphigoid with dapsone: retrospective study of thirty-six case. *J Am Acad Dermatol* 1996, 34, 683-684.
48. **Venning V.A., Millard P.R., Wojnarowska F.**: Dapsone as the first line treatment for bullous pemphigoid. *Br J Dermatol* 1989, 120, 83-92.
49. **Tirado-Sanchez A., Diaz-Molina V., Ponce-Olivera R.M.**: Efficacy and safety of azathioprine and dapsone as an adjuvant in the treatment of bullous pemphigoid. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2012, 40, 152-155.
50. **Person J.R., Rogers R.S.**: Bullous pemphigoid responding to sulfapyridine and the sulfones. *Arch Dermatol* 1977, 113, 610-615.
51. **Schmidt E., Kraensel R., Goebeler M., Sinkgraven R., Brockner E.B., Rzany B. i inni**: Treatment of bullous pemphigoid with dapsone, methylprednisolone, and topical clobetasol propionate: a retrospective study of 62 cases. *Cutis* 2005, 76, 205-209.
52. **Gurcan H.M., Ahmed A.R.**: Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol* 2009, 10, 383-396.
53. **Jeffes E.W., Ahmed A.R.**: Adjuvant therapy of bullous pemphigoid with dapsone. *Clin Exp Dermatol* 1989, 14, 132-136.
54. **Thuong-Nguyen V., Kadunce D.P., Hendrix J.D., Gammon W.R., Zone J.J.**: Inhibition of neutrophil adherence to antibody by dapsone: a possible therapeutic mechanism of dapsone in the treatment of IgA dermatoses. *J Invest Dermatol* 1993, 100, 349-355.
55. **Booth S.A., Moody C.E., Dahl M.V., Herron M.J., Nelson R.D.**: Dapsone suppresses integrin-mediated neutrophil adherence function. *J Invest Dermatol* 1992, 98, 135-140.
56. **Schmidt E., Reimer S., Kruse N., Brocker E.B., Zillikens D.**: The IL-8 release from cultured human keratinocytes, mediated by antibodies to bullous pemphigoid autoantigen 180, is inhibited by dapsone. *Clin Exp Immunol* 2001, 124, 157-162.
57. **Person J.R., Rogers R.S.**: Bullous and cicatricial pemphigoid. Clinical, histopathologic, and immunopathologic correlations. *Mayo Clin Proc* 1977, 52, 54-66.
58. **Rogers R.S., Seehafer J.R., Perry H.O.**: Treatment of cicatricial (benign mucous membrane) pemphigoid with dapsone. *J Am Acad Dermatol* 1982, 6, 215-223.
59. **Munsch C., Prey S., Joly P., Meyer N., Lamant L., Livideanu C. i inni**: Anti-p200 pemphigoid: a spectacular response to dapsone. *Ann Dermatol Venereol* 2011, 138, 739-742.
60. **Yamane N., Sawamura D., Nishie W., Abe M., Kodama K., Adachi K. i inni**: Anti-p200 pemphigoid in a 17-year-old girl successfully treated with systemic corticosteroid and dapsone. *Br J Dermatol* 2007, 156, 1075-1078.
61. **Marcus K.A., Halbertsma F.J.J., van Steensel M.A.M.**: A case of juvenile bullous pemphigoid - successful treatment with diaminodiphenylsulfone and prednisone. *Pediatr Dermatol* 2009, 26, 55-58.
62. **Schwieger-Briel A., Moellmann C., Mattulat B., Schauer F., Kiritsi D., Schmidt E. i inni**: Bullous pemphigoid in infants: characteristics, diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis* 2014, 9, 185.
63. **Gajic-Vejlic M., Nikolic M., Medenica L.**: Juvenile bullous pemphigoid: the presentation and follow-up of six case. *J EADV* 2010, 24, 69-72.

Otrzymano: 10 IX 2015 r.

Zaakceptowano: 7 III 2016 r.