

# O ESPECTRO CLÍNICO SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON E NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA

Ana OLIVEIRA, Madalena SANCHES, Manuela SELORES

## RESUMO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) constituem reacções adversas a fármacos graves com uma morbilidade e uma mortalidade importantes. Clinicamente manifestam-se por um exantema, muitas vezes morbiliforme ou com lesões em alvo atípicas, que evolui para descolamento epidérmico. Há atingimento das mucosas na quase totalidade dos doentes. A perda da função barreira da pele tem fortes implicações na manutenção da homeostasia destes doentes, o que muitas vezes condiciona o seu internamento em Unidades de Queimados ou Unidades de Cuidados Intensivos.

Os fármacos mais frequentemente implicados são o alopurinol, os antibióticos, nomeadamente os  $\beta$ -lactâmicos e as sulfamidas, os anti-inflamatórios não esteróides (AINE) e os anticonvulsivantes aromáticos. As manifestações clínicas surgem em média 7 a 21 dias após o início do fármaco implicado. O diagnóstico é clínico e apoiado pela histologia cujo principal achado é a necrose dos queratinócitos e a clivagem da junção dermo-epidérmica. O diagnóstico diferencial efectua-se com o eritema multiforme, a pustulose exantemática aguda generalizada, A síndrome da pele escaldada estafilocócica, o pénfigo paraneoplásico e a doença de enxerto contra hospedeiro.

O reconhecimento atempado destas situações é de extrema importância, de modo a intervir o mais precocemente possível. A suspensão do fármaco que se pensa estar implicado é primordial.

A.O., M.S., M.S.: Serviço de Dermatologia. Hospital de Santo António (CHP). Porto. Portugal.

## SUMMARY

### STEVENS-JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are potentially life-threatening adverse cutaneous drug reactions. Clinically, it manifests as a rash, often morbilliform, or atypical target lesions that evolve to epidermal detachment. There is mucosal involvement in almost all patients. The loss of skin's barrier function has important implications in the maintaining of homeostasis in these patients, often determining its internment in Burn Units or Intensive Care Units. The drugs most often involved are allopurinol, antibiotics, including  $\beta$ -lactams and sulfonamides, anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and aromatic anticonvulsants. The clinical manifestations appear on average 7 to 21 days after the onset of the involved drug. The diagnosis is clinical and supported by histopathology, whose main finding is keratinocytes' necrosis and cleavage of the dermo-epidermal junction. The differential diagnosis is carried out with erythema multiforme, acute generalized exanthematous pustulosis, staphylococcal scalded skin syndrome, paraneoplastic pemphigus and graft versus host disease.

A timely recognition of these situations is of utmost importance in order to intervene as early as possible. The suspension of the drug believed to be involved is paramount.

## INTRODUÇÃO

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a necrólise epidérmica tóxica (NET) são patologias mucocutâneas pouco frequentes e potencialmente fatais, que se caracterizam pela necrose dos queratinócitos, expressa clinicamente por descolamento epidérmico. A grande maioria dos casos está relacionada com fármacos embora determinadas infecções possam também estar implicadas. Segundo a classificação proposta em 1993 por *Bastuji-Garin et al*<sup>1</sup>, o SSJ e a NET representam espectros opostos da mesma doença, e são classificados de acordo com a extensão do destacamento epidérmico: no SSJ a percentagem de descolamento é inferior a 10% da superfície corporal, enquanto que na NET este parâmetro é superior a 30%. Quando há atingimento de 10 a 30% do tegumento cutâneo estamos perante uma sobreposição das duas situações.

## EPIDEMIOLOGIA

Tanto o SSJ como a NET são patologias raras, com uma incidência estimada de 1,2-6 casos/milhão de habitante e 0,4-1,2 casos/milhão de habitante, respectivamente<sup>2</sup>. A NET é mais frequente em mulheres (1,5:1)<sup>2</sup>, ao contrário do SSJ, mais predominante no sexo masculino<sup>3</sup>. A incidência de ambas as patologias aumenta com a idade e em determinados grupos de risco, nomeadamente nos doentes polimedicados, nos indivíduos que são acetiladores lentos, nos imunodeprimidos (nomeadamente nos indivíduos com o Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), com um risco 1000 vezes superior à população geral) e nos doentes com tumores cerebrais tratados concomitantemente com radioterapia e anticonvulsivantes<sup>2,3</sup>. Sabe-se que os doentes com Lupus Eritematoso Sistémico são também um grupo de risco, muito embora se pense que este facto está relacionado com a terapêutica que realizam e não com a sua doença de base<sup>3</sup>.

### Patogénese

O mecanismo fisiopatológico inerente ao espectro SSJ-NET ainda não está claramente esclarecido. Pensa-se que os fenómenos subjacentes a estas patologias correspondam a uma reacção de hipersensibilidade retardada. A apoiar este facto, existem relatos de doentes com SSJ e NET que foram posteriormente medicados com o fármaco implicado e desenvolveram sintomas semelhantes num espaço de tempo mais curto, o que sugere uma sensibilização prévia<sup>3</sup>.

Há indivíduos com uma maior predisposição genética para desenvolver estas patologias, nomeadamente aqueles que são acetiladores lentos, os que apresentam deficiência de glutatona transferase (com uma incidência de cerca de 50% na população geral) e de outras enzimas

responsáveis pela destruição dos metabolitos tóxicos dos fármacos<sup>3,4</sup>. Recentemente tem-se verificado uma associação genética entre determinados alelos do complexo *major* de histocompatibilidade HLA (*Human Leukocyte Antigen system*) e o desenvolvimento de reacções adversas a fármacos graves, nomeadamente SSJ e NET<sup>5,6</sup>. Estas associações parecem ser específicas de determinados grupos étnicos, como é o caso da relação entre o alelo HLA-B\*1502 e o desenvolvimento de SSJ e NET induzidos pela carbamazepina na população chinesa<sup>5,6</sup>. Na população caucasiana esta relação foi estudada e não se verificou associação entre a positividade para este alelo e o desenvolvimento de reacções adversas graves à carbamazepina<sup>7</sup>. Pelo contrário, Alfirevic et al concluíram que o alelo HLA-B\*0702 tem um potencial efeito protector no desenvolvimento de reacções adversas graves à carbamazepina na população caucasiana<sup>7,8</sup>. Outro alelo que se sabe estar relacionado com o desenvolvimento de SSJ e NET em indivíduos medicados com alopurinol é o HLA-B\*5801<sup>5,6</sup>. Esta associação é também mais frequente em indivíduos de origem asiática, estando nesta população em particular, associada a um maior risco estatístico de desenvolvimento de SSJ e de NET (OD 580,3) do que na população caucasiana europeia (OD 80).

Pouco ainda se conhece dos mecanismos celulares e moleculares que desencadeiam estas toxidermias, embora se saiba que são mediadas por linfócitos T citotóxicos CD8+ específicos para determinados antígenos dos fármacos. A activação do receptor membranar Fas (presente na membrana celular dos queratinócitos) pelo seu ligando FasL, induz a apoptose dos queratinócitos através da activação de enzimas específicas denominadas caspases. Ambos estão aumentados nestas patologias<sup>2,3</sup>.

### Etiologia

Considera-se que a grande maioria dos casos de NET (cerca de 80%) e de SSJ (50-80%) está relacionada com fármacos (quadro 1), sendo os mais comuns os  $\beta$ -lactâmicos, os anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), as sulfonamidas, os AINEs e o alopurinol, embora sejam cerca de 100 os agentes identificados como potenciais causadores destas patologias<sup>10</sup>. Num estudo europeu recente<sup>11</sup> o alopurinol foi identificado como sendo o fármaco mais frequentemente relacionado com o SSJ/NET. Estudos em diferentes populações indicam que o risco de desenvolver SSJ e NET é maior quanto mais recente for a introdução do fármaco, declinando abruptamente após as oito semanas de administração<sup>12-14</sup>. Os diuréticos tiazídicos, os  $\beta$ -bloqueadores, os antidiabéticos orais, a insulina, os bloqueadores dos canais de cálcio e os IECA não parecem implicar um risco acrescido de desenvolvimento destas patologias<sup>15</sup>.

As outras causas que poderão estar na origem,

*Quadro 1- Fármacos implicados no Síndrome de Stevens-Johnson e na Necrólise Epidérmica Tóxica*

<b>Antibióticos</b>
β-lactâmicos, Macrólidos, Quinolonas, Sulfonamidas, Tetraciclina, Antimaláricos, Antifúngicos imidazólicos
<b>Anticonvulsivantes</b>
Carbamazepina, Lamotrigina, Fenobarbital, Fenitoína, Ácido valpróico
<b>Anti-inflamatórios não esteróides</b>
Piroxicam
<b>Outros</b>
Alopurinol, Clorizanona, Nevirapina

sobretudo do SSJ, são as infecções, víricas (herpes simples, EBV)<sup>16</sup> e bacterianas (*Mycoplasma*)<sup>17-19</sup>, determinadas vacinas, nomeadamente do tétano e da varíola<sup>20</sup>, o tratamento com radioterapia e a doença de enxerto-versus-hospedeiro<sup>3</sup>. Pensa-se que pode haver uma sobrevalorização destas causas em oposição às causas farmacológicas, pelo facto de, anteriormente à classificação de 1993 os SSJ serem classificados como eritemas multiforme *major*, cuja etiologia é fundamentalmente infecciosa<sup>2</sup>.

**Clínica**

Quando relacionados com fármacos, tanto o SSJ como a NET surgem em média 7 a 21 dias após o início do fármaco responsável<sup>21</sup>. Ambas as patologias são frequentemente precedidas de uma fase prodrómica caracterizada por sintomas gerais: febre, mal-estar, mialgias, artralgias e tosse, com intensidade e duração variáveis, persistindo, em geral, não mais do que uma semana<sup>22</sup>. Após estes sintomas surge uma erupção cutânea, geralmente não pruriginosa e que se caracteriza por máculas eritematosas ou eritemato-violáceas, com áreas de confluência, principalmente ao nível do tronco (figura 1).

Por vezes surgem lesões em alvo atípicas, assim chamadas por não apresentarem o aspecto de três

anéis concêntricos, como as lesões em alvo do eritema multiforme (figura 2).

A erupção cutânea tem geralmente início no tronco, com posterior generalização, sendo as palmas e as plantas frequentemente poupadas. Em horas ou dias o quadro progride, com descolamento da epiderme. As máculas eritematosas tornam-se violáceas, a epiderme destaca-se da derme, dando origem a bolhas flácidas, que confluem e que facilmente se rompem, deixando áreas erosionadas de extensão variável. A epiderme adquire o aspecto de *papel de cigarro molhado* (figura 3) e é destacada em grandes retalhos ao mínimo traumatismo, razão pela qual estes doentes devem ser manuseados com extremo cuidado. A pele perilesional apresenta sinal de Nikolsky positivo, traduzido pelo descolamento da epiderme quando se exerce uma pressão digital tangencial<sup>22</sup>.

Há atingimento das mucosas em cerca de 90% dos casos em ambas as patologias, principalmente da mucosa oral, ocular e genital (figura 4)<sup>23,24</sup>.

Erosões extensas e dolorosas determinam dificuldades na alimentação, fotofobia e disúria. Quando há atingimento ocular, o que ocorre em cerca de 60% dos doentes, a avaliação por Oftalmologia é obrigatória, para exclusão de lesões da córnea. O possível atingimento das mucosas,



Fig. 1- Exantema maculo-papular, com áreas de confluência



Fig. 2- Lesões em alvo do dorso das mãos



Fig. 3- Descolamento epidérmico

respiratória e gastrointestinal deve ser tido em conta. Há envolvimento da mucosa respiratória em cerca de 25% dos doentes, com erosões e edema da mucosa traqueobrônquica e edema pulmonar intersticial condicionando hipoxemia marcada e frequentemente necessidade de ventilação invasiva.

O SSJ e a NET distinguem-se clinicamente pela percentagem de área erodionada ou passível de erosão (com sinal de Nikolsky positivo), calculada em termos de superfície corporal. Assim, nos casos em que a área envolvida é inferior a 10% da superfície corporal (SC) estamos perante um SSJ, quando a área é superior a 30% classifica-se como NET; quando a área envolvida corresponde a uma percentagem entre 10 e 30% da SC considera-se uma sobreposição entre as duas patologias.

A perda de integridade da epiderme condiciona a manutenção da homeostasia, nomeadamente do equilíbrio termorregulador e hidroelectrolítico. A função barreira da epiderme contra agentes patogénicos encontra-se também comprometida. Estes doentes estão, assim, particularmente sujeitos a infecções bacterianas. Cerca de um terço dos doentes com NET morre, a maioria por sépsis<sup>3</sup>.

São vários os factores que condicionam um mau prognóstico nos doentes com NET. Em 2000 *Bastuji-Garin et al* elaboraram um *score* de severidade (SCORTEN) que

compreende sete parâmetros considerados importantes no prognóstico da NET<sup>25</sup>. (quadro 2).

### Diagnóstico

O diagnóstico destas entidades é clínico, baseado numa anamnese exaustiva, com especial ênfase para o início recente de fármacos ou infecção prévia, e no exame físico. A confirmação do diagnóstico passa pela realização de biópsia cutânea que, classicamente mostra apoptose dos queratinócitos e necrose de toda a epiderme, que se encontra destacada da derme<sup>22</sup>. Esta geralmente não apresenta alterações.

Os diagnósticos diferenciais que podem eventualmente ser considerados são: eritema multiforme, pustulose exantemática aguda generalizada, síndrome da pele escaldada estafilocócica, pênfigo paraneoplásico, doença de enxerto contra hospedeiro aguda e queimaduras.

Quadro 2- SCORTEN – critérios de gravidade e respectiva mortalidade

Factores de risco
Idade > 40 anos
Neoplasia
Frequência cardíaca > 120bpm
Descolamento da epiderme > 10%
Ureia > 28mg/dL
Glicose > 252mg/dL
Bicarbonato sérico > 20mg/dL
Taxa de mortalidade
SCORTEN 0-1=3,2%
SCORTEN 2=12,1%
SCORTEN 3=35,3%
SCORTEN 4=58,3%
SCORTEN 5 ou superior=90%



Fig. 4 - Atingimento da mucosa oral e ocular

O eritema multiforme (EM) deve ser considerado quando há aparecimento de lesões em alvo e atingimento das mucosas após infecção ou introdução recente de um fármaco. Até 1993 o EM era considerado juntamente com o SSJ e a NET como espectros da mesma doença. A nova classificação coloca-o numa posição nosológica diferente com base na etiologia, na clínica e no prognóstico<sup>1</sup>. Surge, em cerca de 90% dos casos, após infecção, maioritariamente por Herpes (simples ou zoster) ou por Mycoplasma. Em menos de 10% dos casos o agente responsável é um fármaco. Clinicamente manifesta-se por lesões em alvo típicas, ou seja, com três anéis concêntricos. O atingimento das mucosas é característico do eritema multiforme major. É uma doença auto-limitada, sem risco de progressão para NET, cujo tratamento é maioritariamente sintomático ou dirigido à infecção concomitante.

A pustulose exantemática aguda generalizada enquadra-se, tal como o SSJ e a NET, nas reacções adversas a fármacos graves. É caracterizada pelo aparecimento de múltiplas pústulas milimétricas e não foliculares sobre base eritematosa, com início frequente nas regiões intertriginosas e que posteriormente evoluem para descamação em grandes retalhos. Associa-se muito frequentemente a febre (39-40°C) e a leucocitose. O sinal de *Nikolsky* pode ser positivo. O atingimento das mucosas não é frequente, ocorrendo em cerca de 20% dos casos. A histologia é caracteristicamente diferente da observada no SSJ e na NET, na medida em que se observam pústulas intraepidérmicas e subcórneas e um infiltrado dérmico rico em PMN, assim como ausência de necrose dos queratinócitos.

A síndrome da pele escaldada estafilocócica é uma doença mediada por toxinas estafilocócicas. Ocorre sobretudo em crianças e caracteriza-se clinicamente por eritema e formação de bolhas flácidas, com posterior descamação em grandes retalhos. Esta descamação não dá origem a exulcerações, como acontece no SSJ e na NET, uma vez que, nesta patologia, a clivagem é subcórnea e não ao nível da junção dermo-epidérmica. O atingimento das mucosas é pouco comum.

O pênfigo paraneoplásico é uma patologia bolhosa auto-imune que ocorre em associação com neoplasias, sobretudo com linfomas não-*Hodgkin*. A clínica assemelha-se ao SSJ e à NET pelo atingimento frequente e grave das mucosas nestes doentes, caracterizado por erosões extensas e de difícil resolução. As lesões cutâneas são polimórficas, com bolhas flácidas e exulcerações, semelhantes ao pênfigo vulgar, ou adquirir o aspecto de lesões em alvo atípicas semelhantes às que podem ocorrer no SSJ e na NET. O exame anatomo-patológico e as imunofluorescências directa e indirecta confirmam o diagnóstico.

A doença de enxerto contra hospedeiro aguda inicia-se como um exantema morbiliforme súbito, muitas vezes acompanhado de febre. Nas formas mais graves a erupção

progredir para um eritema difuso, com formação de bolhas flácidas que facilmente se rompem. O sinal de *Nikolsky* pode ser positivo. Uma anamnese cuidada aliada ao estudo anatomo-patológico fazem o diagnóstico. O diagnóstico de queimadura é facilmente descartado com base na anamnese.

### Tratamento

Tendo em conta que os fármacos constituem a principal causa destas patologias, a primeira medida a implementar será a suspensão do fármaco implicado, embora nem sempre seja fácil atribuir imputabilidade a um fármaco, nomeadamente em doentes polimedicados<sup>26</sup>. Assim, quando o fármaco responsável é desconhecido, todos os fármacos não essenciais à manutenção da vida do doente devem ser suspensos.

Os doentes com grandes áreas de pele erosionadas e atingimento das mucosas devem ser considerados grandes queimados e tratados em Unidades de Queimados ou Unidades de Cuidados Intensivos. A manutenção da temperatura corporal, a minimização das perdas de fluido transdérmicas e a prevenção da sobreinfecção secundária são primordiais e estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados nesse sentido. O tratamento de suporte é semelhante ao realizado nos doentes submetidos a queimaduras extensas e inclui a manutenção da via aérea, a reposição de fluidos e electrólitos, a minimização das queixas algicas, a prevenção de infecção secundária com roupa e lençóis esterilizados e o controlo da temperatura ambiental<sup>27</sup>. Os banhos devem ser curtos, usando água tépida e prescindindo do uso de agentes de limpeza. A alimentação deve ser realizada parentericamente apenas quando há lesões extensas e dolorosas da mucosa oral e esofágica que impeçam a nutrição por via oral, que deve ser retomada logo que possível<sup>4,28</sup>. A prevenção de úlcera de stress com inibidor da bomba de prótons é altamente recomendável assim como a prevenção primária de eventos trombóticos.

O uso profilático de antibióticos não é recomendado devido à indução de resistências<sup>22</sup>. A antibioterapia deve ser instituída apenas quando há suspeita de infecção bacteriana.

Apesar de na literatura existirem vários casos de SSJ e NET tratados com sucesso com corticoterapia oral, imunossuppressores (ciclosporina, ciclofosfamida), agentes anti-TNF, plasmaférese e imunoglobulinas IV, ainda não existe um tratamento consensual para estas patologias. O estudo retrospectivo de 513 doentes levado a cabo por *Schneck et al*<sup>29</sup> mostrou que não há evidência de que qualquer tratamento farmacológico beneficie estes doentes.

Os corticóides foram durante muito tempo considerados como o tratamento de eleição para estes casos. Hoje em dia o seu uso é controverso<sup>28,30</sup>, nomeadamente após as primeiras 48 horas, na medida em que compromete a

cicatrização e contribui para um estado de imunossupressão que facilita a infecção bacteriana secundária.

Apesar de alguns relatos do uso com sucesso dos imunossupressores, a sua utilidade não está bem definida e o seu uso não é considerado como *standard* para o tratamento destas patologias. O infliximab tem sido também utilizado em alguns destes doentes com benefício<sup>31,32</sup>, embora não existam ainda estudos randomizados que provejam a sua utilidade.

A plasmáfereze tem mostrado, em alguns doentes, ser uma intervenção segura e eficaz, contribuindo para a redução da mortalidade<sup>33</sup>. Há, no entanto, relatos de séries de doentes não respondedores, deixando em aberto a verdadeira utilidade deste método<sup>33</sup>. Desconhece-se se o seu benefício terapêutico se deve à remoção sérica dos agentes que medeiam a inflamação ou a uma depuração mais rápida do fármaco responsável pela dermatose<sup>28</sup>.

As imunoglobulinas IV constituem actualmente o fármaco mais consensual para tratamento destes doentes. Actuam ao nível do receptor Fas e do seu ligando (Fas-L), responsáveis pela apoptose dos queratinócitos, intervindo, assim, na patogénese do SSJ e da NET. Reduzem a mortalidade em cerca de 12% dos casos, impedem a progressão da necrose epidérmica e aceleram a reepitelização<sup>34</sup>. A dose e a duração do tratamento não estão ainda bem definidas, variando entre 1,6g/kg/dia, 3g/kg/dia e 5g/kg/dia, com duração variável entre três e cinco dias<sup>28,34,35</sup>. Há ainda quem defenda o seu uso associado a bólus de metilprednisolona nas primeiras 48h<sup>36</sup> ou em associação com a plasmáfereze. Esta última associação é bastante promissora, na medida em que parece contribuir para a redução da mortalidade<sup>37</sup>.

### Prognóstico

A mortalidade associada ao SSJ é inferior a 5%, enquanto que na NET é de cerca de 30 a 50%<sup>3</sup>. Esta, na grande maioria das vezes, é devida a sépsis e a falência multiorgânica. O prognóstico pode ser calculado, como referido anteriormente, com base em critérios de gravidade reunidos num *score* denominado SCORTEN.

Estas doenças podem implicar uma morbilidade importante pois são muitas vezes responsáveis por sinéquias, sobretudo da mucosa ocular e genital e estenoses, nomeadamente do tracto gastrointestinal, secundárias à reepitelização das lesões cutâneas. O envolvimento ocular pode traduzir-se também por queratoconjuntivite sicca, triquíase, diminuição da acuidade visual ou mesmo amaurose.

### CONCLUSÃO

O SSJ e a NET são doenças que cursam com grande morbilidade e com uma mortalidade considerável. O seu reconhecimento é importante para que a intervenção clínica

possa ocorrer o mais precocemente possível.

#### Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

#### Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

### REFERÊNCIAS

- BASTUJI-GARIN S, RZANY B, STERN RS et al: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. Arch Dermatol 1993;129:92-6
- FRENCH L, PRINS C: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. In: Bologna J L, Jorizzo J L, Rapini R L, eds. Dermatology. Mosby Elsevier 2008;287-300
- BORCHERS AT, LEE JL, NAGUWA SM et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Autoimmun Rev 2008;7:598-605
- BULISANI ACP, SANCHES GD, GUIMARÃES HP et al: Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em Medicina Intensiva. Rev Bras Ter Intensiva 2006;18(3):292-7
- CHUNG WH, HUNG SI: Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Allergol Int 2010;59:325-332
- KIM SH, YE YM, PALIKHE NS et al: Genetic and ethnic risk factors associated with drug hypersensitivity. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010;10(4):280-290
- ALFIREVIC A, JORGENSEN AL, WILLIAMSON PR et al: HLA-B locus in caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. Pharmacogenomics 2006;7:813-8
- ALFIREVIC A, MILLS T, HARRINGTON P et al: Serious carbamazepine-induced hypersensitivity reactions associated with the HSP70 gene cluster. Pharmacogenet Genom 2009;19:661-5
- LONJOU C, BOROT N, SEKULA P et al: A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. Pharmacogenet Genom 2008;18:99-107
- ROUJEAU JC, KELLY JP, NALDI L et al: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med 1995;333:1600-7
- HALEVY S, GHISLAIN PD, MOCKENHAUPT M et al: Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. J Am Acad Dermatol 2008;58:25-32
- RZANY B, CORREIA O, KELLY JP et al: Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. Lancet 1999;353:2190-4
- TENNIS P, STERN RS: Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. Neurology 1997; 49:542-6
- MOCKENHAUPT M, VIBOUD C, DUNANT A et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol 2008;128:35-44
- MOCKENHAUPT M, VIBOUD C, DUNANT A et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The

- EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44
16. FORMAN R, KOREN G, SHEAR NH: Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf* 2002; 25:965-972
  17. FOURNIER S, BASTUJI-GARIN S, MENTEC H et al: Toxic epidermal necrolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:558-9
  18. MULVEY JM, PADOWITZ A, LINDLEY-JONES M et al: *Mycoplasma pneumoniae* associated with Stevens Johnson syndrome. *Anaesth Intensive Care* 2007;35:414-7
  19. SCHALOCK PC, DINULOS JG: *Mycoplasma pneumoniae*-induced Stevens-Johnson syndrome without skin lesions: fact or fiction? *J Am Acad Dermatol* 2005;52:312-5
  20. CHOPRA A, DRAGE LA, HANSON EM et al. Stevens-Johnson syndrome after immunization with smallpox, anthrax, and tetanus vaccines. *Mayo Clin Proc* 2004;79(9):1193-6
  21. BOLOGNIA J, JORIZZO JL, RAPINI RP, eds: *Dermatology* 2nd edition. Toronto: Mosby 2003;1:287J Bologna, JL Jorizzo, RP Rapini, 2nd editionJ Bologna, JL Jorizzo, RP Rapini, 2nd editionJ Bologna, JL Jorizzo, RP Rapini, 2nd edition
  22. HARR T, FRENCH LE: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39
  23. LEBARGY F, WOLKENSTEIN P, GISSELBRECHT M et al: Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23:1237-44
  24. REVUZ J, PENSO D, ROUJEAU JC et al: Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160-65
  25. BASTUJI-GARIN S, FOUCHARD N, BERTOCCHI M et al: SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-153
  26. GARCIA-DOVAL I, LECLEACH L, BOCQUET H et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7
  27. ROUJEAU JC, STERN RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85
  28. LISSIA M, MULAS P, BULLA A et al: Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns* 2009;1-12
  29. SCHNECK J, STAT D, FAGOT JP et al: Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33-40
  30. GHISLAIN PD, ROUJEAU JC: Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002;8(1):5
  31. HUNGER RE, HUNZIKER T, BUETTNER U et al: Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF- $\alpha$  treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;923-4
  32. FISCHER M, FIEDLER E, MARSCH WC et al: Antitumor necrosis factor-alpha antibodies (Infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2002;146:707-9
  33. EGAN CA, GRANT WJ, MORRIS SE et al: Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:458-461
  34. PAQUET P, JACOB E, DAMAS P et al: Treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) with intravenous human immunoglobulins. *Burns* 2001;27:652-5
  35. PRINS C, KERDEL FA, PADILLA RS et al: Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003;139:26-32
  36. VIARD I, WEHRLI P, BULLANI R et al: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3
  37. LISSIA M, FIGUS A, RUBINO C: Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report. *Br J Plast Surg* 2005;58:504-510

