

# Necrólise epidérmica tóxica/síndrome de Stevens-Johnson: emergência em dermatologia pediátrica

José Donizeti de Meira Júnior<sup>I</sup>, Julcy Torriceli de Souza<sup>II</sup>, Cristiane Felipe Toniollo<sup>III</sup>, Hamilton Ometto Stolf<sup>IV</sup>

Departamento de Dermatologia e Radioterapia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP)

## RESUMO

**Contexto:** É descrito caso clínico de farmacodermia grave e de alta letalidade, cujo reconhecimento imediato é fundamental. **Relato de caso:** Paciente do sexo masculino de três anos de idade, cuja mãe refere histórico de crises convulsivas, consultou-se com neurologista particular, que prescreveu ácido valproico. Uma semana depois, voltou a ter crise convulsiva, sendo então introduzida lamotrigina. Poucos dias depois, a criança começou apresentar tosse e coriza hialina. Procurou pronto-socorro de sua cidade e foi orientada a usar flumucil. Iniciou, então, febre e exantema máculo-papular inicialmente na face, que depois se generalizou. Foi levantada a hipótese diagnóstica de farmacodermia secundária à associação de anticonvulsivante. **Discussão:** Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica são variantes do mesmo processo mucocutâneo agudo, raro e grave, causado principalmente por reação adversa a fármacos e caracterizado por erupção cutânea macular de padrão eritematoso, formação de bolhas de conteúdo sero-hemático e destacamento epidérmico. As afecções são diferenciadas pela porcentagem de superfície corpórea acometida, sendo menor que 10% na síndrome de Stevens-Johnson, e maior que 30% na necrólise epidérmica tóxica. O prognóstico pode ser estimado através do escore Severity Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis (SCORTEN), que prevê mortalidade de até 90% para os casos mais graves. O tratamento consiste na interrupção imediata da droga, transferência do paciente para unidade de queimados ou unidade de terapia intensiva, e medidas de suporte. Terapias adjuvantes, como imunoglobulinas intravenosas e corticosteroides, ainda não têm papel consolidado na literatura. **Conclusões:** Relata-se afecção rara e extremamente grave cuja suspeição clínica é importante na condução do tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** Efeitos colaterais e reações adversas relacionados a medicamentos, ácido valproico, lamotrigina, exantema, imunoglobulinas intravenosas

<sup>I</sup>Aluno de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

<sup>II</sup>Médica residente de Dermatologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

<sup>III</sup>Médica residente de Pediatria da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

<sup>IV</sup>Professor assistente doutor da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (UNESP).

Editor responsável por esta seção:

Hamilton Ometto Stolf. Professor assistente doutor da Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" (Unesp).

Endereço para correspondência:

Hamilton Ometto Stolf

Caixa Postal 557 — Botucatu (SP) — CEP 18618-970

Tel. (14) 3882-4922 — E-mail: hstolf@fmb.unesp.br

Fonte de fomento: nenhuma declarada — Conflito de interesse: nenhum declarado

Entrada: 5 de novembro de 2014 — Última modificação: 5 de novembro de 2014 — Aceite: 27 de novembro de 2014

## INTRODUÇÃO

A necrólise epidérmica tóxica (NET), também referida como síndrome de Lyell, é afecção grave desencadeada por infecções, mas principalmente medicamentos, conceitualmente caracterizada por morte generalizada dos queratinócitos e destacamento da epiderme no nível da junção dermo-epidérmica.<sup>1</sup> O termo foi cunhado por Lyell<sup>2</sup> em 1956 para indicar afecção mucocutânea rara e emergencial precedida por febre, tosse, rinite, queimação conjuntival, dor de garganta, cefaleia, vômitos, diarreia, anorexia e mal-estar. Suas manifestações dermatológicas incluem erupção maculo-papular discreta semelhante a um exantema morbiliforme, que precede a formação de bolhas de conteúdo sero-hemático, erosões em mucosas e, posteriormente, o destacamento da epiderme, atingindo mais de 30% da superfície corpórea total.<sup>3</sup> Possui baixa incidência e alta mortalidade, configurando um quadro extremamente grave e que, portanto, deve ser prontamente reconhecido.<sup>1-3</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, de três anos de idade, há cinco dias com eritema inicialmente na região malar que depois se generalizou foi trazido ao serviço pela mãe. Havia apresentado tosse e coriza alguns dias antes e vinha em uso de ácido valproico há um mês e lamotrigina há 15 dias devido a crises convulsivas. Ao exame dermatológico de entrada, apresentava exantema morbiliforme (**Figura 1**) na face, tronco, membros superiores e inferiores e discreta exulceração nos lábios. Foram, então, introduzidas metilprednisolona, ranitidina e difenidramina. No segundo dia da admissão as placas se tornaram violáceas (**Figura 2**), houve aumento da exulceração nos lábios, surgimento de bolhas nos membros superiores e inferiores, hiperemia conjuntival, disfagia e queda do estado geral. Iniciou-se terapia com imunoglobulina endovenosa, 1 mg/kg/dia. O paciente foi transferido para a unidade de terapia intensiva (UTI) pediátrica. Evoluiu com aumento das bolhas e exulcerações, acometendo mais de 30% da superfície corpórea (**Figura 3**). No terceiro dia, apresentou diminuição da saturação de oxigênio e aumento da secreção das vias aéreas; optou-se, então, por intubação orotraqueal. No quinto dia, foram introduzidos piperacilina, tazobactan e vancomicina, devido à infecção cutânea. Paciente evoluiu com hipotermia, distúrbios hidroeletrólitos, parada cardiorrespiratória e óbito no sétimo dia.



**Figura 1.** Exantema morbiliforme no tronco.



**Figura 2.** Máculas de tonalidade violáceas e bolhas distribuídas extensamente nos membros superiores e inferiores. Sinal de Nikolsky e Asboe-Hansen positivos.



**Figura 3.** Exulcerações e destacamento epidérmico acometendo mais de 30% da superfície corpórea.

## DISCUSSÃO

A síndrome de Stevens-Johnson e a NET correspondem a diferentes níveis de gravidade de um mesmo processo fisiopatológico, no qual há intensa apoptose dos queratinócitos, clivagem subepidérmica e destacamento da epiderme, provocando a formação de bolhas e de erosões, além de ulcerações nas mucosas conjuntivais, oral, nasal e genital.<sup>4</sup> A **Tabela 1** mostra o pequeno número de resultados quando se busca sobre o tema nas bases de dados médicas, evidenciando a raridade do quadro.

Por definição, na síndrome de Stevens-Johnson, o acometimento não ultrapassa 10% da superfície corpórea e as lesões são máculas purpúricas ou em formato de alvo plano, enquanto na NET, há mais de 30% da superfície corpórea afetada. Os casos com comprometimento cutâneo entre 10% e 30% da superfície corporal são considerados como quadros de superposição entre síndrome de Stevens-Johnson e NET.<sup>5</sup>

A incidência anual de NET é estimada em 0,4 a 1,9 casos por milhão de habitantes ao redor do mundo,<sup>3,6,7</sup> já a de Stevens-Johnson, em 1,2 a 6 casos por milhão.<sup>8</sup> A distribuição entre os gêneros é semelhante em crianças, enquanto em adultos, as mulheres são mais afetadas (aproximadamente 3 mulheres para cada 2 homens). A incidência de ambas as doenças é 1.000 vezes maior em portadores de HIV, passando para 1 caso a cada 1.000 portadores.<sup>9</sup> Essa incidência superior parece estar relacionado ao uso de drogas antirretrovirais.<sup>10</sup>

A mortalidade da síndrome de Stevens-Johnson é estimada em 1% a 3%,<sup>11</sup> em franco contraste com a da NET, estimada em 30% a 50%.<sup>12</sup>

Embora a NET já tenha sido relatada após vacina tríplice viral,<sup>13</sup> infecção por *Mycoplasma pneumoniae*,<sup>14</sup> dengue,<sup>15</sup> citomegalovírus<sup>16</sup> e após a administração de contraste,<sup>17</sup> 80 a 95% dos casos são desencadeados por hipersensibilidade a drogas. O grupo europeu de estudo das reações cutâneas adversas graves classificou algumas drogas como sendo de alto risco para o desenvolvimento de NET, tais como: nevirapina, lamotrigina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, sulfonamidas, sulfasalazina, alopurinol, e anti-inflamatórios não esteroidais do tipo

oxicam.<sup>18</sup> Os anticonvulsivantes são especialmente propensos a provocar esse tipo de farmacodermia, principalmente se utilizados em associação de dois ou mais fármacos, como evidenciado pelo caso clínico descrito.

A NET é mediada principalmente por linfócitos TCD8+, encontrados no líquido das bolhas e na superfície da derme,<sup>19</sup> os quais, juntamente com os linfócitos *natural killer*, são os responsáveis pela indução da apoptose dos queratinócitos, via interação Fas-FasL.<sup>19</sup> Há duas teorias que buscam explicar o ainda incerto mecanismo de ativação das células T: a teoria da interação farmacológica das drogas com o sistema imune e a do pró-hapteno. A primeira propõe que a droga pode ativar o sistema imune se ligando diretamente ao receptor do complexo principal de histocompatibilidade do tipo I (MHC I). Já a do pró-hapteno sugere que os metabólitos das drogas se ligam covalentemente a peptídeos celulares, criando moléculas imunogênicas.<sup>20</sup>

Alguns fenótipos do MHC são associados a um maior risco para o desenvolvimento de NET, tais como o alelo HLA-B\*1502, que predispõe a reações adversas a fármacos anticonvulsivantes, como a carbamazepina,<sup>21</sup> sugerindo que alótipos como esse estão envolvidos na patogênese da doença.<sup>22</sup>

A hipótese diagnóstica de NET se confirma com achados clínicos e histopatológicos. Sintomas prodrômicos de tosse, coriza, febre, anorexia e mal-estar generalizado precedem as manifestações mucocutâneas.<sup>23</sup> Os principais achados ao exame dermatológico incluem eritema, máculas eritemato-violáceas, um exantema inicialmente inespecífico, como demonstra a **Figura 1**, o qual rapidamente adquire a tonalidade violácea, formação de bolhas flácidas de conteúdo sero-hemorrágico, e destacamento epidérmico, inicialmente na face e tronco e com progressão simétrica para as extremidades.<sup>24</sup> Como no presente caso clínico, o envolvimento das mucosas oral, ocular e/ou genital é frequente. As erosões mucocutâneas têm forma e tamanho irregulares e são dolorosas.<sup>25</sup> Os sinais de Nikolsky e Asboe-Hansen são positivos.<sup>8</sup> As mucosas internas, tais como as dos trato digestivo, respiratório e urinário também são afetadas, produzindo diarreia, dor abdominal, lesão hepática, síndrome da angústia respiratória do adulto, hipoxemia, insuficiência renal aguda, anemia, hipovolemia, miocardite e choque.<sup>25</sup>

**Tabela 1.** Resultados da busca sistematizada nas bases de dados médicas realizada no dia 04/11/2014

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
Lilacs via BVS	(Síndrome de Stevens-Johnson OR Síndrome de Lyell OR Necrólise Epidérmica Tóxica) AND (Terapia Intensiva)	7
Medline via PubMed	(Stevens Johnson Syndrome OR Stevens Johnson Syndrome Toxic Epidermal Necrolysis Spectrum OR Toxic Epidermal Necrolysis OR Lyell Syndrome) AND (Intensive Care)	174
Embase via Elsevier		247
Scopus		123
Web of Science		114



Nota-se a apresentação típica do relato descrito, com história de dois fármacos anticonvulsivantes, sintomas prodrômicos como tosse e coriza, exantema morbiliforme inicialmente, evoluindo para uma tonalidade violácea, posteriormente bolhas e destacamento epidérmico de mais de 30% da superfície corpórea. No presente caso clínico, mesmo utilizando todos os recursos disponíveis (imunoglobulina intravenosa, corticosteroide intravenoso, medidas de suporte, antibioticoterapia e acompanhamento multidisciplinar), o paciente evoluiu para óbito. A necropsia revelou septicemia e grave acometimento do epitélio bronco-pulmonar como a causa da evolução fatal.

O diagnóstico diferencial da NET inclui eritema multiforme *major*, síndrome da pele escaldada estafilocócica, dermatose por imunoglobulina A (IgA) linear induzida por drogas, doença do enxerto versus hospedeiro aguda, e exantema morbiliforme generalizado induzido por drogas.<sup>25</sup>

A gravidade do quadro, seu prognóstico e o risco de morte do paciente acometido podem ser determinados pelo escore denominado Severity Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis (SCORTEN)<sup>26</sup> (Tabela 2), o qual atribui 1 ponto para cada uma das suas 7 variáveis: (1) idade maior que 40 anos; (2) frequência cardíaca maior que 120 bpm; (3) malignidade concomitante; (4) destacamento de mais de 10% da superfície corpórea no primeiro dia; (5) concentração de ureia maior que 28 mg/dl; (6) glicose sérica maior que 252 mg/dl; e (7) concentração de bicarbonato menor que 20 mg/dl.

As sequelas mais comuns da NET são lesões oculares,<sup>27</sup> incluindo a síndrome do olho seco, fotofobia, e sensação de corpo estranho no olho. Outras complicações correspondem a cicatrizes cutâneas; nevos melanocíticos eruptivos;<sup>28</sup> estenose vulvovaginal<sup>29</sup> com subsequente dispareunia; despigmentação ou hiperpigmentação cutânea;<sup>30</sup> xerostomia; fimose;<sup>31</sup> bronquiectasia, bronquite, bronquiolite obliterante,

obstrução do trato respiratório, estenose esofágica e fibrose oral grave.<sup>32</sup>

A análise histopatológica é característica da doença, e corresponde a necrose de toda a espessura da epiderme, clivagem subepidérmica, e um escasso infiltrado inflamatório na junção dermo-epidérmica, composto predominantemente por linfócitos.<sup>33</sup> Na fase inicial, há grande semelhança histológica entre NET e eritema multiforme *major*.<sup>25</sup>

O interesse em encontrar marcadores sorológicos precoces para a detecção de NET incentivou estudos com ligante de Fas solúvel,<sup>34</sup> perforina/granzima B<sup>35</sup> e granulicina,<sup>36</sup> com resultados promissores para esta última.

O tratamento primário da NET consiste na suspensão imediata da medicação suspeita juntamente com a transferência para UTI e medidas de suporte. A minimização do tempo entre o início dos sintomas cutâneos e a transferência para a UTI é crucial para melhorar o potencial de sobrevivência.<sup>25</sup> A cobertura da pele desnuda pode ser feita com uma membrana bilaminar sintética, a qual mostra melhores resultados em relação ao uso de solução antisséptica e troca diária dos curativos no que diz respeito à perda proteica, dor e retorno à movimentação.<sup>37</sup> A antibioticoterapia profilática não é recomendada.<sup>38</sup> A lubrificação dos olhos associada a antibióticos tópicos pode prevenir danos oculares.<sup>25</sup>

O uso de corticosteroides intravenosos já foi relatado como um fator de risco independente para o aumento da mortalidade,<sup>39</sup> e também como um fator protetor,<sup>40</sup> benéfico principalmente quando utilizado na forma de pulsos. Dessa forma, não há consenso quanto ao seu uso para o tratamento da NET. A mesma incerteza ocorre quando se analisam os resultados da terapia com imunoglobulina intravenosa, que mostra alguns benefícios, como a redução do tempo de hospitalização, mas a redução da taxa de mortalidade não é estatisticamente significativa.<sup>41,42</sup> A utilização de ciclosporina, entretanto, tem mostrado rápida interrupção da progressão da doença e redução da mortalidade,<sup>43-45</sup> mas ainda faltam estudos definitivos para validar sua utilização. Outras drogas, como inibidores de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), N-acetilcisteína e fator estimulante de colônias de granulócitos, também têm mostrado resultados promissores, mas ainda não confirmados.<sup>25</sup>

**Tabela 2.** Critérios de gravidade para necrólise epidérmica tóxica (NET), Severity Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis (SCORTEN)<sup>26</sup>

1 ponto por fator de risco	
Fatores de risco	Idade > 40 anos
	Frequência cardíaca > 120 bpm
	Malignidade associada
	Acometimento > 10% da superfície corpórea no primeiro dia
	Ureia > 28 mg/dl
	Glicose sérica > 252 mg/dl
	Bicarbonato < 20 mg/dl
Escore total (taxa de mortalidade)	0-1 (3,2%)
	2 (12,2%)
	3 (35,5%)
	4 (58,3%)
	≥ 5 (90%)

## CONCLUSÃO

A necrólise epidérmica tóxica é doença sistêmica rara, com prognóstico restrito, e deve ser suspeitada com base no quadro clínico de sintomas prodrômicos inespecíficos seguidos de exantema morbiliforme que evolui para a formação de bolhas flácidas, as quais se exulceram, além de erosões de mucosas. O tratamento deve ser focado na interrupção imediata da droga suspeita, na transferência para uma unidade de queimados (preferencialmente) ou de terapia intensiva, e na terapia de suporte.

## REFERÊNCIAS

- Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol*. 2005;153(2):241-53.
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*. 1956;68(11):355-61.
- Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns*. 2010;36(2):152-63.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol*. 2002;138(8):1019-24.
- 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(1):92-6.
- 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(9171):2190-4.
- La Grenade L, Lee L, Weaver J, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf*. 2005;28(10):917-24.
- French LE, Prins C. Toxic epidermal necrolysis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. Edinburgh: Mosby; 2003. p. 323-31.
- Mittmann N, Knowles SR, Koo M, et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(1):49-54.
- Saka B, Barro-Traoré F, Atadokpédé FA, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in sub-Saharan Africa: a multicentric study in four countries. *Int J Dermatol*. 2013;52(5):575-9.
- Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(6 Pt 1):1039-58.
- Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol*. 2000;1(6):349-60.
- Ball R, Ball LK, Wise RP, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(2):219-23.
- Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H, Revuz J, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1995;14(6):558-9.
- Grieb G, Alazemi M, Das R, et al. A rare case of toxic epidermal necrolysis with unexpected Fever resulting from dengue virus. *Case Rep Dermatol*. 2010;2(3):189-94.
- Khalaf D, Toema B, Dabbour N, Jehani F. Toxic epidermal necrolysis associated with severe cytomegalovirus infection in a patient on regular hemodialysis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011004.
- Baldwin BT, Lien MH, Khan H, Siddique M. Case of fatal toxic epidermal necrolysis due to cardiac catheterization dye. *J Drugs Dermatol*. 2010;9(7):837-40.
- 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 Euro-SCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):35-44.
- Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1209-15.
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):173.e1-173.e13; quiz 185-6.
- Hung SI, Chung WH, Liu ZS, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics*. 2010;11(3):349-56.
- Yang CW, Hung SI, Juo CG, et al. HLA-B\*1502-bound peptides: implications for the pathogenesis of carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):870-7.
- Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):995-1003.
- Gardezi SAA, Kazmi AH, Aman S, et al. A clinicetiological study of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Journal of Parkistan Association of Dermatologists*. 2013;23(1):5-13. Disponível em: <http://www.jpapd.org.pk/January%20March%202013/2.%20Original%20article%20Clinico-etiological%20study%20of%20SJS-%20TEN.pdf>. Acessado em 2014 (14 nov).
- Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):187.e1-187.e16; quiz 230-4.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):149-53.
- Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimarães J. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2003;207(1):33-6.
- Goerz G, Tsambaos D. Eruptive nevocytic nevi after Lyell's syndrome. *Arch Dermatol*. 1978;114(9):1400-1.
- Meneux E, Paniel BJ, Pouget F, et al. Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. *J Reprod Med*. 1997;42(3):153-6.
- Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1197-204.
- Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognostic factors in 87 patients. *Arch Dermatol*. 1987;123(9):1160-5.
- Kim KJ, Lee DP, Suh HS, et al. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(6):497-502.
- Gerson D, Sriganeshan V, Alexis JB. Cutaneous drug eruptions: a 5-year experience. *J Am Acad Dermatol*. 2008;59(6):995-9.

34. Murata J, Abe R, Shimizu H. Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(5):992-1000.
35. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(1):155-61.
36. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med.* 2009;151(7):514-5.
37. Boorboor P, Vogt PM, Bechara FG, et al. Toxic epidermal necrolysis: use of Biobrane or skin coverage reduces pain, improves mobilization and decreases infection in elderly patients. *Burns.* 2008;34(4):487-92.
38. 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.
39. Kelemen JJ 3rd, Cioffi WG, McManus WF, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg.* 1995;180(3):273-8.
40. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(2):144-8.
41. Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol.* 2009;48(10):1122-8.
42. Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systemic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2012;167(2):424-32.
43. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2010;163(4):847-53.
44. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporine A. *J Trauma.* 2000;48(3):473-8.
45. Kirchof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):941-7.