

ARTICULO ORIGINAL

Necrólisis cutánea - Casuística de 25 años

Cutaneous necrolysis - Casuistry of 25 years

Aldama Caballero, Arnaldo; Aldama Negrete, Fabián

Hospital Nacional Itauguá, Servicio de Dermatología. Central, Paraguay.

RESUMEN

Introducción: La Necrólisis Epidérmica es una reacción grave y potencialmente mortal, inducida sobre todo por fármacos. Incluye 2 cuadros que presentan similitudes histológicas, etio-patogénicas, pero difieren en el porcentaje de piel afectada: el Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica. Existen cuadros intermedios entre ambas entidades. El objetivo del trabajo es comunicar las características clínico-epidemiológicas de los casos de Necrólisis Epidérmica registrados en el Hospital Nacional en un periodo de 25 años. **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo de los casos de Necrólisis Epidérmica en sus variantes Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica y cuadros intermedios registrados en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional en el periodo 1992-2017. **Resultados:** Se registraron 46 casos, 27 de Stevens-Johnson, 15 de Necrólisis Epidérmica Tóxica y 4 intermedios. Los casos se observaron en ambos sexos por igual, con edad media de 26,7 años (DE 20,69). Los fármacos involucrados con más frecuencia fueron los antibióticos en 16 casos (penicilina y derivados en primer lugar), los anticonvulsivantes (13 casos) predominando la difenilhidantoína y antiinflamatorios-analgésicos (11 casos). El tratamiento consistió en medidas generales en todos, corticoides sistémico en 21 casos y gammaglobulina en 3. La mortalidad global fue del 28%, llegando al 46% en la Necrólisis Epidérmica Tóxica. **Conclusiones:** La Necrólisis Epidérmica es un cuadro poco frecuente pero grave, con elevada mortalidad, causado principalmente por antibióticos y anticonvulsivantes en esta serie, al igual que en la mayoría de otras series

Palabras Clave: Necrólisis Epidérmica, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica, Reacción adversa a fármacos.

Autor correspondiente: Prof. Dr. Arnaldo Aldama Caballero. Servicio de Dermatología, Hospital Nacional Itauguá. Central, Paraguay. E-mail: arnaldo_aldama@hotmail.com

Fecha de recepción el 21 de Enero del 2019; aceptado el 27 de Marzo del 2019.

ABSTRACT

Introduction: Epidermal Necrolysis is a serious and potentially fatal reaction, induced mainly by drugs. It includes 2 clinical pictures that present histological, etio-pathogenic similarities, but differ in the percentage of affected skin: Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. There are intermediate tables between both entities. The objective of the work is to communicate features epidemiological cases of Epidermal Necrolysis reported at a National Hospital in a period of 25 years. **Materials and methods:** Retrospective, descriptive study of the cases of Epidermal Necrolysis in its variants Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and intermediate tables registered in the Dermatology Service of the National Hospital in the period 1992-2017. **Results:** 46 cases were registered, 27 of Stevens-Johnson, 15 of Toxic Epidermal Necrolysis and 4 intermediate. Cases were observed in both sexes equally, with an average age of 26.7 years (SD 20.69). The drugs most frequently involved were antibiotics in 16 cases (penicillin and derivatives in the first place), anticonvulsants (13 cases), predominantly diphenylhydantoin and anti-inflammatory-analgesics (11 cases). The treatment consisted of general measures in all, systemic corticoids in 21 cases and gamma globulin in 3. The overall mortality was 28%, reaching 46% in Toxic Epidermal Necrolysis. **Conclusions:** Epidermal necrolysis is a rare but serious condition, with high mortality, caused mainly by antibiotics and anticonvulsants in this series, as in most other series.

Keywords: Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis, Adverse Drug Reaction..

INTRODUCCION

La Necrólisis Epidérmica (NE) es una reacción grave y potencialmente mortal, inducida sobre todo por fármacos y sus metabolitos (1,2). Es un término propuesto por Ruiz Maldonado (3) que incluye a 2 cuadros que presentan similitudes histológicas, etio-patogénicas, pero difieren en el porcentaje de piel afectada: el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET). Existen cuadros intermedios entre ambos SSJ/NET (1-3).

Los fármacos involucrados son numerosos y varían según las estadísticas pero los más citados son los anticonvulsivantes, antibióticos, antiinflamatorios y allopurinol. Sin embargo hasta el 20% de los casos son idiopáticos (1,2,4).

Las reacciones adversas a fármacos con compromiso cutáneo o farmacodermias comprenden un espectro clínico que van de casos leves sin riesgo vital a casos severos con probable afectación sistémica e importante morbimortalidad. En este último grupo se encuentra la NE (1,2,5,6).

En la patogenia, además de los fármacos y factores inmunológicos, importa la predisposición genética; infecciones como las producidas por el Mycoplasma pneumoniae, dengue, vacunaciones, HIV; uso de contraste;

radioterapia entre otros factores (1-4).

Clínicamente presentan máculas eritematosas y purpúricas, confluentes, que evolucionan a ampollas flácidas, desprendimiento epidérmico y compromiso mucoso. Si el compromiso cutáneo con desprendimiento es menor al 10% de la superficie corporal se habla de SSJ, si es más del 30% NET y en los casos intermedios entre 10 al 30% SSJ/NET (Figura 1, Figura 2, Figura 3 y Figura 4) La extensión se determina por la regla de los 9 (1-4).

La histología muestra necrosis de todo el espesor de la epidermis asociado con un ligero infiltrado de células mononucleares en dermis (7,8). El mecanismo es apoptosis generalizada de los queratinocitos provocada por una reacción citotóxica mediada por células y amplificada por las citocinas (1,2,9).

La incidencia de la NE es muy baja (SSJ 1 a 6 casos por millón de habitantes /año y NET 0.4 a 1.2 por millón/año) pero la mortalidad es alta (SSJ 5 a 12% y NET más del 30%) (10,11).

Comunicamos 46 casos de NE observados en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional de Paraguay en un periodo de 25 años (1992-2017).



Figura 1. NE. Intensa afectación de mucosa oral. Síndrome de Stevens- Johnson.



Figura 2. Máculas purpúricas y escarapelas papulosas atípicas. Síndrome de Stevens- Johnson.



Figura 3. Compromiso de mucosas y áreas purpúricas, exulceradas y costrosas en la piel del rostro. Necrólisis epidérmica tóxica.



Figura 4. Mácula purpúrica con desprendimiento en el tronco anterior y miembros superiores - Necrólisis epidérmica tóxica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, descriptivo de los casos de NE en sus variantes SSJ, NET y SSJ/NET registrados en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional en el periodo 1992-2017.

Se incluyen todos los casos con diagnóstico clínico y cuyas historias clínicas contengan los datos consignados en el cuestionario especialmente elaborado. Dicho formulario registra las siguientes variables: edad, sexo, tipo de atención, diagnóstico de variante, droga involucrada, compromiso sistémico, comorbilidades, tratamiento, evolución.

Los estudios histopatológicos no fueron utilizados como criterios de inclusión, además no todos los pacientes contaban con dicho estudio. Sin embargo, sirvieron para excluir casos con clínica sugerente, pero con histopatología que orienta a otros diagnósticos.

RESULTADOS

En el período mencionado se diagnosticaron 46 casos de NE, un promedio de casi 2 casos por año. Fueron 27 casos de SSJ (Figuras 1,2), 15 NET (Figuras 3,4), y 4 SSJ/NET.

En cuanto al sexo hubo igualdad en su distribución: 23 casos en cada uno.

La distribución por franjas etarias se puede observar en la cuadro 1. Más frecuente en el grupo etario de 10 a 19 años, el paciente menor tenía 5 meses y el mayor 78 años.

El promedio de edad fue de 26.7 años y la DE 20.69.

Todos los pacientes, a excepción de 1 estaban internados: 17 en salas de Clínica Médica, 13 en Pediatría, 6 en Urgencias de adultos, los restantes en otros servicios.

Las drogas involucradas se presentan en el cuadro 2. Predominaron los antibióticos (35%), seguido por los anticonvulsivantes (28%)

Cuadro 1. Necrólisis cutánea. Distribución por franjas etarias. Servicio de Dermatología. Hospital Nacional - Período 1992 – 2017.

>1 año: 1 caso
1 a 9 años: 6 casos
10 a 19 años: 14 casos
20 a 29 años: 5 casos
30 a 39 años: 8 casos
40 a 49 años: 5 casos
50 a 59 años: 1 caso
60 a 69 años: 1 caso
70 a 79 años: 3 casos
No se consigna en la historia: 2 casos
Total: 46 casos

Cuadro 2. Necrólisis cutánea. Grupos y drogas involucradas. Servicio de Dermatología. Hospital Nacional - Período 1992 – 2017

Antibióticos: 16 casos

Amoxicilina: 5 casos

Imipenem: 2 casos

Ampicilina, tetraciclina, ceftriaxone, penicilina: 1 caso cada uno

Combinación de antibióticos: 4 casos

Antibiótico sin especificar: 1 caso

Anticonvulsivantes: 13 casos

Difenilhidantoina: 9 casos

Carbamacepina: 2 casos

Lamotrigina, fenobarbital: 1 caso cada uno

Analgésicos y antiinflamatorios: 11 casos

Dipirona: 6 casos

Ibuprofeno: 3 casos

AINES : 2 casos

No determinados: 4 casos

Niega: 1 caso

Compromiso importante de órganos internos se objetivaron en 5 casos: En 2 pulmonar, diagnosticado como neumonitis, 2 hepático (Hepatitis medicamentosa) y en 1 renal (Insuficiencia renal aguda). Las comorbilidades más frecuentes fueron las neurológicas en 11 casos (Convulsión 6 casos, migraña 2 casos, trauma craneoencefálico, tumor cerebral y dolor

en 1 caso cada uno) y las infecciosas (10 casos).

El manejo de los pacientes consistió en suspender la droga involucrada, y adopción de medidas generales referentes a hidratación, control de síntomas y complicaciones, ambiente adecuado etc. Recibieron cortisona oral 21 casos y 3 gammaglobulina.

En el grupo NET 7 pacientes fallecieron (46 % de mortalidad) y en los grupos SSJ - SSJ/NET 4 (12 %). La mortalidad global fue de 28%.

El grupo que sobrevivió presentó algunas secuelas transitorias como fotosensibilidad, trastornos pigmentarios, etc. pero luego la recuperación fue total. Ninguno repitió la reacción.

DISCUSION

Las farmacodermias son un grupo de patologías con expresión en piel y anexos, además de incluir el compromiso en mucosas accesibles como la bucal, conjuntival, anal y genital. La mayoría de los casos son leves o moderados. Sin embargo existe un grupo de casos graves con probable compromiso sistémico, e importante morbi-mortalidad (2,5,6).

En una comunicación previa de 231 casos de farmacodermias, el 22.9% fue grave (53 casos, 5 fatales) siendo 10 diagnosticados como SSJ (1 falleció) y 9 NET (4 fallecieron). Las otras formas graves de esta serie fueron cuadros de eritrodermia, síndrome de sensibilidad a drogas, vasculitis por fármacos, erupción ampollar generalizada, angioedema y anafilaxia y ninguno falleció (5).

La NE, en sus variantes NET, SSJ y NET/SSJ, es un cuadro grave con elevada mortalidad en cualquier serie (10). En la nuestra es del 28% pero al considerar sólo los cuadros de NET llega al 46%. Esta mortalidad es mayor al de una serie de 708 enfermos de NET, donde el 30% falleció, siendo la sepsis y la falla multiorgánica las principales causas (11).

La mortalidad está relacionada a la pérdida de

las funciones de barrera de la piel que lleva a la llamada falla cutánea aguda con sus consecuencias de trastornos hidroelectrolíticos, de termorregulación, inmunológicos, del flujo sanguíneo, metabólicos y susceptibilidad a las infecciones, la principal causa de muerte (12). Estos factores se potencian con las comorbilidades observadas en 11 de los casos presentados.

El riesgo de padecer esta reacción es mayor en mujeres (2 veces más) y en personas adultas (Promedio de edad aproximadamente de 55 años en varias series) (1,2). En la nuestra hay paridad de ambos sexos y en cuanto a la edad hay pacientes de 5 meses a 78 años, que explica la DE muy amplia. El promedio de edad es de 26.7 años y 45% de los casos corresponde a menores de 20 años.

En cuanto a las drogas involucradas hay ligeras diferencias en las diferentes series, pero en general los antibióticos y anticonvulsivantes son los más frecuentes (13) como en este estudio. En una revisión previa los anticonvulsivantes específicamente la difenilhidantoina fue muy importante (14). En series europeas el allopurinol es frecuentemente mencionada (15) y los producidos por drogas oncológicas son un grupo en aumento (16).

Para el pronóstico es importante el SCORTEN, presentado en el cuadro 3, determinado al 3er. día. También al ingreso es útil, para el manejo del caso, pues se considera que un SCORTEN 0-1 puede ser manejado en salas comunes con el aislamiento adecuado, pero si es superior necesita terapia intensiva y mejor aún unidades de Quemados.

Cuadro 3. Factores pronósticos de la necrolisis epidérmica tóxica (score SCORTEN)

Edad > 40 años de edad
Frecuencia cardiaca > 120 latidos por minuto
Diagnóstico de malignidad
Desprendimiento epidérmico > 10% de la superficie corporal el día 1 de ingreso
Nitrógeno ureico en sangre > 28mg/dL
Glucosa > 252mg/dL
Bicarbonato < 20mEq/L

Criterios: 1 punto por cada condición
Puntuación total (tasa de mortalidad):
0 - 1 (3,2%); 2 (12,2%); 3 (35,5%); 4 (58%, 3%); > 5 (90,0%)

Otras indicaciones para el ingreso en terapia son el despegamiento de más del 10% de superficie cutánea y el compromiso de órganos internos (17-19). El SCORTEN no fue considerado como variable en esta revisión pues no todas las historias contaban con dicho dato.

El principal diagnóstico diferencial es el síndrome estafilocócico de la piel escaldada con el que inicialmente se confundió. Este cuadro es más frecuente en recién nacidos y niños pequeños, no presenta lesiones purpúricas, ni afectación mucosa importante. El estado general y el pronóstico son mejores. La lesión es más superficial, específicamente a nivel de la capa granulosa de la piel. Ambas entidades pueden presentar el signo de Nikolsky (1-4,20).

El eritema multiforme incluido por algunos en el espectro de la NE presenta predominio de escarapelas típicas y atípicas sobre-elevadas y no máculas purpúricas. La histopatología es de patrón liquenoide. Otra farmacodermia que debe ser diferenciada es el eritema fijo generalizado, que algunos consideran como el polo benigno de la NE, por su similar histología y mecanismo, de producción, con mejor pronóstico por presentar poco compromiso mucoso y ausencia de afectación visceral (1-4).

Las quemaduras térmicas por el antecedente y menor compromiso de mucosas. Otros cuadros a diferenciar son el pénfigo paraneoplásico, la dermatosis IgA lineal, la pustulosis exantemática aguda, la púrpura fulminante e incluso la varicela (1-4).

La NE se puede asociar a estados de inmunosupresión como infección por VIH, conectivopatías, malignidades (leucemias, linfomas y tumores sólidos), trasplante de médula ósea etc. (10,21).

El tratamiento consiste en medidas generales que se deben observar siempre, y terapéutica específica, con varias alternativas, pero ninguna con estudios aleatorios que las hagan indiscutibles (1,2,10,22).

Las medidas generales comprende: suspender la droga probablemente involucrada, ambiente adecuado (28 a 30 grados), evitar traumas, movilizar en lo posible, manipulación aséptica. Anticoagulación profiláctica y protectores

gástricos son necesarios pues otras causas de mortalidad son las embolias y las hemorragias digestivas. Exige un trabajo multidisciplinario con el terapeuta controlando una fluidoterapia y nutrición adaptadas a las necesidades, soporte sicoemocional y analgesia (1,2,10,22).

Los controles de parámetros clínicos, laboratoriales, radiografías de tórax y cultivos para la detección temprana de las infecciones son fundamentales. No se recomienda el uso profiláctico de antibióticos, pero si el oportuno (1,2,10,22).

Los cuidados locales de la piel incluyen limpieza con suero fisiológico, cubrir con gasas impregnadas con vaselina estéril, apósitos biológicos, uso de film etc. El debridamiento debe ser prudente, pues la necrosis no dificulta la re-epitelización. Además es conveniente la ayuda de un oculista para evitar secuelas y en la boca buches con antisépticos (1,2,10,22).

Existen estudios que documentan que la supervivencia es mayor si los pacientes son trasladados de forma temprana en una unidad de quemados. En una revisión retrospectiva de 199 pacientes tratados en un centro de quemados, la mortalidad fue de 32%, en comparación con 51% de los pacientes que no fueron trasladados o que lo fueron de forma tardía (23). Un déficit de nuestra serie es que al no disponer de estas salas especiales, fueron tratados en salas comunes, favoreciendo la elevada mortalidad.

Las drogas específicas para el tratamiento más mencionadas, son los corticoides, la inmunoglobulina y la ciclosporina, pero también hay comunicaciones de otros recursos como ciclofosfamida, metotrexate, pentoxifilina, acetilcisteína, infliximab, etanercept e incluso la plasmaféresis (1,2,10,22).

La corticoterapia es un recurso discutido. Estudios observacionales han demostrado un aumento de las complicaciones y de la mortalidad asociados con el uso de corticoides (23). El uso precoz en SSJ puede ayudar evitando la progresión, siendo mejor en pulsos, por pocos días. Cuando el despegamiento es mayor al 20% y en el niño es mejor evitarlo. Por estos factores no es pilar del tratamiento (1,10,23).

Otros estudios han sugerido que si se administran de forma precoz durante un período corto de tiempo a dosis moderadas o altas (prednisona 1 - 2mg/kg durante 3-5 días) pueden asociarse con efectos beneficiosos. Sin embargo, una revisión más reciente y meta-análisis de series de casos no ha confirmado un efecto beneficioso (24).

La inmunoglobulina, compuesta sobre todo por IgG, utilizada en forma precoz, en dosis de 1 g/kg/día por 3 a 5 días ha disminuido la mortalidad en algunos estudios realizados. Su mecanismo de acción es bloqueando la unión de los receptores Fas-Fas ligando que inicia la apoptosis. Sin embargo también es discutido en estudios de meta-análisis realizados (25).

La ciclosporina, útil en una reacción similar observada en la enfermedad injerto versus huésped, es indicada a dosis de 3 a 6 mg./día por un periodo de 1 mes con resultados aceptables (26).

En resumen en esta serie de 46 casos se demuestra las características habituales de la NE: cuadro grave, poco frecuente, sin preferencia de sexo, en personas de todas las edades pero preferentemente de edad media de la vida, relacionado a antibióticos y anticonvulsivantes fundamentalmente. La mortalidad elevada obliga a mejorar el manejo de los casos.

CONFLICTO DE INTERESES Y FINANCIACIÓN: Ningún conflicto y la financiación es propia.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Allanore L, Roujeau J. Necrólisis epidérmica (Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica). En: Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Lefell D, Wolff K. Fitzpatrick-Dermatología en Medicina General. 8ª Ed. Buenos Aires: Ed. Panamericana, 2014 p. 439-448.
2. Revuz J, Allanore L. Drug Reactions. In: Bologna J, Jorizzo J, Schaffer J. Dermatology. 3ª Ed. China: Elsevier, 2012 p.335-356.
3. Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2 and 3: study of sixty cases. J Am Acad Dermatol 1985; 13:229-33.
4. Roujeau JC, Kely JP, Naldi L. Medication use and the risk of Stevens Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis. N Engl J Med. 1995; 333 (24): 1600-7.

5. Aldama A, Gorostiaga G, Rivelli V, Mendoza G. Formas graves y mortales de las farmacodermias. A propósito de 53 casos. DCMQ 2006; 4(1): 22-26.
6. Aldama A. Farmacodermias. Frecuencia y características clínicas en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional. Monografía. Universidad Nacional de Asunción, Asunción 2003.
7. Weedon D. Piel- Patología. Madrid: Marbán, 2002 p.29-54.
8. Di Martino B. Características dermatopatológicas de las farmacodermias en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. FCM-UNA. An. Fac. Cienc.Med. (Asunción) 2014; 47(1): 19-31.
9. Lee HY, Chung WH. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013; 13 (4):330-6.
10. Estrella-Alonso A, Aramburu J, González-Ruiz M, Cachafeiro L, Sánchez Sánchez M, Lorente J Necrolysis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. Rev Bras Ter Intensiva. 2017; 29(4): 499-508.
11. Mahar PD, Wasiak J, Paul E, Watters DA, Kirby J, Gin D, et al. Comparing mortality outcomes of major burns and toxic epidermal necrolysis in a tertiary burns centre. Burns. 2014 Dec; 40 (8): 1743-7.
12. García- Patos B. Cuidados intensivos en Dermatología. Piel 1992; 7:277-285.
13. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, 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 Jan;128(1):35-44.
14. Aldama A.Gorostiaga G, Rivelli V. Reacciones cutáneas por anticonvulsivantes. Act Terap Dermatol 2005;28:164.
15. Halevy S. 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.
16. Rosen AC, Balagula Y, Raisch DW, Garg V, Nardone B, Larsen N, et al. Life- Threatening dermatologic adverse events in oncology. Anticancer Drugs. 2014; 25(2):225-34.
17. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2000; 115 (2):149-53.
18. Roujeau JC, Bastuji-Garin S. Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. Ther Adv Drug Saf. 2011; 2 (3):87-94.
19. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S et al; RegiSCAR study group. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2013;133(5):1197-204.
20. Maccario M. Enfermedades bacterianas mediadas por toxinas. En: Larralde M, Abad E, Luna P. Dermatología pediátrica. 2ª Ed. Buenos Aires: Journal 2010, p.206-211.

21. Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB. 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
22. Creamer D, Walsh SA, Dziejwski P, Exton LS, Lee HY, Dart JK, et al. U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol* 2016; 174(6):1194-227.
23. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg.* 1986; 204 (5): 503-12.
24. Roujeau JC, Bastuji-Garin S. Systematic review of treatments for Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. *Ther Adv Drug Saf.* 2011Jun; 2(3):87-94.
25. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *Int J Dermatol.* 2015;54(1):108-15.
26. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maître B, Revuz J, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010;163(4):847-53.