

# NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (SÍNDROME DE LYELL) INDUCIDA POR FENOBARBITAL. REPORTE DE UN CASO

Toxic epidermal necrolysis (lyell syndrome) induced by phenobarbital. A case report

1. **Dr. Boris Arancibia Andrade**
2. **Dra. Katerine Marín Moscoso**
3. **Dr. Alexander Choque Bejarano**
4. **Dr. Cimar Ortuste Ibáñez**

1. Médico Internista, Hospital Santa Bárbara
2. MR-1, Terapia Intensiva, Hospital Santa Bárbara
3. MR-1, Medicina Interna, Hospital Santa Bárbara
4. Cirujano Plástico, Jefe del Servicio de Cirugía Plástica, Hospital Santa Bárbara.

Recepción: 2 de enero 2019  
Aceptado: 2 de mayo 2019

## RESUMEN

El Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) se considera que es la etapa inicial de una reacción dérmica cuya forma más severa de presentación es la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET). Cuadro caracterizado histológicamente por necrosis de la epidermis y clínicamente por una epidermolisis difusa, con exfoliación, además de manifestaciones no cutáneas, lo que provoca trastornos hidroelectrolíticos, de termorregulación e hipercatabolismo. El 80 % de los casos son producidos por un fármaco.

Se describe el caso clínico de un paciente de sexo masculino de 56 años de edad con antecedentes de ACV secundario traumatismo encefalocraneano, por lo que fue medicado con fenobarbital recibiendo la medicación 14 días, acude al servicio de emergencias del Hospital Santa Bárbara por presentar cefalea, edema facial, lesiones pruriginosas generalizadas en la piel tipo máculo páulas eritematosa. Durante su internación las lesiones dérmicas se incrementaron con epidermolisis difusa, con exfoliación o formación de lesiones bulosas, hasta llegar a necrolisis epidérmica tóxica se instauró tratamiento con soporte hemodinámico, hidratación, corticoides y balneoterapia con evolución favorable.

## PALABRAS CLAVE

Síndrome de Stevens Johnson. Necrólisis epidérmica tóxica. Fenobarbital, Reacciones tóxicas medicamentosa

## SUMMARY

Stevens Johnson Syndrome (SJS) is considered to be the initial stage of a skin reaction whose most severe form of presentation is Toxic Epidermal Necrolysis (TEN). Table characterized histologically by necrosis of the epidermis and clinically by a diffuse epidermolysis, with exfoliation, in addition to non-cutaneous manifestations, which causes hydroelectrolytic disorders, thermoregulation and hypercatabolism, 80% of cases are produced by a drug. We describe the clinical case of a 56-year-old male patient with a history of CVA secondary encephalocutaneous trauma, for which he was medicated with phenobarbital receiving the medication for 14 days, he went to the emergency service of the Hospital Santa Bárbara for presenting headache, edema facial, generalized pruritic lesions on the skin maculo paula erythematous type. During the hospitalization, the skin lesions increased with diffuse epidermolysis, with exfoliation or formation of bullous lesions, until toxic epidemic necrolysis was established, with hemodynamic support, hydration, corticosteroids and balneotherapy with favorable evolution.

## KEY WORDS

Stevens Johnson Syndrome. Toxic epidermal necrolysis. Fenobarbital, Toxic drug reactions

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) se considera que es la etapa inicial de una reacción dérmica cuya forma más severa de presentación es la Necrolisis Epidérmica Tóxica (NET). En el año 1956, Alan Lyell llamó necrólisis epidérmica tóxica (NTE) a los cuadros caracterizados histológicamente por necrosis de la epidermis y clínicamente por una epidermolisis difusa, con exfoliación, además de manifestaciones no cutáneas, lo que provoca trastornos hidroelectrolíticos, de termorregulación e hipercatabolismo.(1,2 )

El uso de algunos fármacos se ha visto implicado en la etiología de más del 80 % de los casos estudiados, están descritos casos tras el uso de tratamientos anticonvulsivantes en un 15 % (Difenilhidantoínas, Carbamazepinas, Lamotrigina y fenobarbital), antiinflamatorios no esteroideos en un 33 % y el Alopurinol, así como con el uso de antibióticos en el 34 al 80% de los casos (Sulfamidas, Aminopenicilinas, Quinolonas y Cefalosporinas). (3) TABLA 1.

RIESGO ALTO CONFIRMADO	RIESGO BAJO	RIESGO POTENCIAL (REQUIERE MAYOR EVIDENCIA)	RIESGO NO DETERMINADO
Neviparina	Sertralina	Pantoprazol	Estatinas
Lamotrigina	Ácido acético	Corticoides	Sulfonamidas, diuréticos y antidiabéticos
Carbamazepina	AINEs	Pirazolonas	B-bloqueantes
Fenitoína	Macrólidos	Ácido acetilsalicílico	Inhibidores de la ECA
Fenobarbital	Quinolonas	Tramadol	Bloqueantes de los canales del Ca <sup>2+</sup>
Cotrimoxazol y otras sulfamidas	Cefalosporinas	Nimesulide	Diuréticos tiazidas
Sulfasalazina	Tetraciclinas	Paracetamol	Furosemida
Alopurinol , Oxicam y otros AINEs	Aminopenicilinas	Ibuprofeno	Insulina Ácido propiónico AINEs Otros inhibidores de la bomba de protones Otros recaptadores de serotonina

**Tabla Nº 1 Medicamentos asociados a riesgo de síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica (estudio EuroSCAR)**

Se han implicado los siguientes mecanismos en la patogenia de la NET:(6) (a) reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV; (b) citotoxicidad contra los queratinocitos mediada por alguna sustancia linfocítica; (c) reacción citotóxica tipo II; y (d) necrólisis no mediada inmunológicamente.

Los principales inductores de la apoptosis de queratinocitos son las células T CD8<sup>+</sup> y citotóxicas (CLT), junto con las células *natural killer* (NK). posee además un componente genético. (7,8)

De hecho, la muerte celular extensa resulta en el desprendimiento de la membrana mucocutánea, mediada por la apoptosis de queratinocitos, que se presenta como una reacción mucocutánea grave, aguda y episódica, inducida por fármacos en 80 % (3) de los casos y en menor proporción por infecciones

bacterianas o virales, procesos neoplásicos, reacciones contra injertos, hongos, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias malignas, radioterapia, inmunodeficiencia adquirida y vacunas.(4,5)

Dicha entidad clínica se caracteriza por áreas maculares de erupción cutánea rápidamente expansivas, con lesiones atípicas y daños de uno o más sitios mucosos (oral, conjuntival, urogenital, anal). La erupción prevalece hasta convertirse en eritema, necrosis y desprendimiento de las ampollas en la epidermis, ampliamente diseminadas semejando quemaduras de segundo grado. (7)

En los casos graves pueden aparecer complicaciones como lesiones oculares persistentes, neumonía, estenosis esofágica, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, trastornos hematológicos,

pérdidas masivas de fluidos por vía transepidermica y sepsis; esta última constituye la causa principal de muerte.(7,8)

Cabe señalar que la necrólisis epidérmica tóxica es una afección infrecuente, pero con un alto índice de mortalidad, de 25 a 40 %. Para medir el pronóstico del paciente tenemos el score (SCORTEN) que permite evaluar la gravedad y predecir la mortalidad de la NET de acuerdo con 7 *items* fáciles de medir,(9) y se ha validado para estimar la mortalidad en los días 1 y 3 de ingreso.(10) La mortalidad se relaciona con la puntuación del score (Tabla 2).(9) Hay que señalar que debido a avances en el manejo de la NET es posible que el SCORTEN sobreestime la mortalidad en centros con experiencia. El aumento del riesgo se limita en gran medida a los 2 primeros meses tras iniciar el nuevo de tratamiento. (3,4)

**Criterios: 1 punto por cada condición**

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

\* Adoptado de: 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. (9)

**Tabla 2 score SCORTEN permite evaluar la gravedad y predecir la mortalidad de la NET**

La tratamiento del NET, en el contexto de la pérdida cutánea, se asocia con cambios sistémicos se debe realizar en una unidad de grandes quemados (UGQ) por un equipo interdisciplinario compuesto por especialistas en medicina interna, cuidados intensivos, cirugía plástica, dermatología y oftalmología.(11,12) Existen estudios que documentan que la supervivencia es mayor si los pacientes son trasladados de forma temprana a una UGQ.(18,21) 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 fueron trasladados de forma más tardía. El manejo se fundamenta en la retirada del fármaco causante. (11,13)

La resucitación es un aspecto de particular importancia, pues la causa más frecuente de inestabilidad hemodinámica y riesgo de shock es la pérdida de fluidos. Los criterios de la resucitación se basan en la reposición de la volemia con cristaloides de acuerdo con la diuresis del paciente. En casos complejos, en los que el paciente presenta co-

morbilidad cardio-respiratoria o shock, puede ser necesaria la monitorización hemodinámica invasiva. La vigilancia de la flora colonizante y el tratamiento temprano de la infección cuando existe sospecha clínica es de gran importancia para prevenir la sepsis y la disfunción multiorgánica.

**TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR**

El uso de corticosteroides en la NET continúa siendo controvertido. Estudios observacionales han demostrado un aumento de las complicaciones y de la mortalidad asociados con el uso de corticoides.(14,15) Estudios posteriores 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. También puede indicarse con pulsos de dexametazona o metilprednisolona por 3 a 5 días Sin embargo, una revisión más reciente y meta-análisis de series de casos no ha confirmado un efecto beneficioso.(16,17)

La plasmaféresis ha demostrado efectos beneficiosos en algunos estudios

La ciclofosfamida, un potente agente inmunosupresor, se encuentra actualmente fuera de uso en el tratamiento sistémico de la NET.(18)

La inmunoglobulina IgG intravenosa inicialmente se propuso como tratamiento no se ha podido demostrar un efecto beneficioso en una revisión de las series de casos publicadas.

N-Acetilcisteína es un agente antioxidante e inhibidor del factor de transcripción pro-inflamatorio NF-kB. se necesitan estudios más grandes para determinar si este tratamiento se asocia con efectos beneficiosos. (20,21)

La ciclosporina A se ha demostrado eficaz en diferentes estudios, Se objetivó una detención de la progresión de la enfermedad, con un inicio de la re-epitelización en 2 - 5 días tras el inicio del tratamiento. (21)

**CASO CLÍNICO**

Paciente de sexo masculino de 56 años de edad, procedente y residencia Sucre, ocupación cesante, estado civil soltero; con el antecedente de haber estado internado en el servicio de neurología hace 2 semanas por ACV hemorrágico secundario a TEC por caída de su propia altura en estado de ebriedad con secuelas estructurales por lo cual es medicado con fenobarbital 100 mg c/8 VO. Cuadro clínico se inicia 48 horas de

evolución caracterizado por lesiones eritematosas maculopapulares a nivel facial, tórax anterior, posterior, abdomen y extremidades respetando palmas que se acompaña además de prurito generalizado de leve intensidad, aumento del volumen facial con edema periorbitario y de labio superior izquierdo. Cuadro clínico se agrava las últimas horas por lo que acude a emergencias en fecha 13/12/18, 14 días tras estar recibido la medicación.

Al examen físico, a nivel de piel presencia de lesiones máculas eritematopurpúreas irregulares y confluentes que se caracterizan por ser pruriginosas, no dolorosas, con compromiso de mucosa oral y lengua de lesiones ampollas, resto del examen dentro de parámetros.

Signos Vitales:

PA: 90/60 mmHg FC: 88 lpm FR: 20 rpm T: 36.6 °C Glasgow 15/15

**Imagen correspondiente al ingreso hospitalario. Primeras 48 horas de evolución**



**Imagen N° 1 y 2 lesiones máculo papulo eritematoso**



**Imagen N° 3 Lesiones con centro violáceo, las lesiones se hacen confluentes, y se transforman en un eritema difuso**

Medida	Range comp	Unid.	Result	Edad	50 Anos	Referencia
ESMIA análisis			Result		1300	1000-1500
WBC			4.7		10 <sup>9</sup> /L	4.0 - 10.0
Lymph%		%	9.6		10 <sup>9</sup> /L	0.8 - 4.1
Mon%		%	0.2		10 <sup>9</sup> /L	0.1 - 1.0
Gran%		%	3.9		10 <sup>9</sup> /L	2.0 - 7.0
Lymph%		%	12.7		%	20.0 - 40.0
Mon%		%	3.6		%	3.0 - 15.0
Gran%		%	83.7		%	50.0 - 70.0
RBC			4.21		10 <sup>12</sup> /L	4.00 - 5.00
HGB			130		g/L	120 - 160
HCT		%	40.0		%	40.0 - 54.0
MCV		fL	94.9		fL	80.0 - 100.0
MCH		pg	32.1		pg	27.0 - 34.0
MCHC		g/L	338		g/L	320 - 360
RDW-CV		%	13.6		%	11.0 - 16.0
RDW-SD		fL	49.3		fL	35.0 - 56.0
PLT			209		10 <sup>9</sup> /L	100 - 300
MPV		fL	9.1		fL	8.5 - 12.0
POW		%	16.1		%	9.0 - 17.0
PCT		%	0.190		%	0.100 - 0.200
P-LCC			57		10 <sup>9</sup> /L	30 - 90
P-LCR		%	27.2		%	11.0 - 43.0

**Imagen N° 4 Valores laboratoriales de seria roja y blanca dentro de los parámetros normales**

Función	Resultado	Valor de Referencia
UREA	20.7	0.00 - 30.00 mg/dl
CREATININA	0.7	0.0 - 1.2 mg/dl
UREA/CREATININA	29.5	10.0 - 20.0 mg/dl
UREA/CREATININA DIRECTA	0.00	0.00 - 0.00 mg/dl
UREA/CREATININA INDIRECTA	0.00	0.00 - 0.00 mg/dl
T.G.A.M.	1.00	0.00 - 2.00 g/L
T.A.P.	1.00	0.00 - 2.00 g/L
PROTEÍNAS	6.5	0.00 - 1.00 g/dl
CALCIO	0.95	0.85 - 1.05 mmol/L

**Imagen N° 5 Función renal y hepática dentro de los parámetros normales**

## DIAGNÓSTICO DE INGRESO:

- FARMACODERMIA INDUCIDO POR FENOBARBITAL
- SÍNDROME DE STEVEN JOHNSON

Paciente se interna en medicina interna en fecha 13/12/18

Se inicia tratamiento con:

1. Dieta Blanca Hipoalergénica
2. CSV y diuresis por turno
3. Cabecera 30°
4. PHP:14 gts x sol fisiológica 2000 cc
5. Ranitidina 50mg c/8hrs EV.
6. Loratadina 10 mg c/12 VO
7. Metilprednisolona 1g c/24 EV por dos días después se pasa a prednisona por 10 días

Tras 6 días de evolución paciente hemodinámicamente inestable, con alzas térmicas cuantificadas mayor a 38° C por 3 días consecutivos, al examen físico destaca mayor compromiso de la superficie corporal con lesiones vesiculobullosas en la mucosa de las conjuntivas ocular y oral y progresión de las lesiones maculas eritematosas hacia lesiones ampollas y flácidas a nivel de tórax anterior, posterior y extremidades, con afectación de la superficie corporal (SC) de 38 % con signo de Nikolsky positivo.



**Imagen N° 6 Junto con la erupción generalizada oscura y eritematosa aparecen ampollas y flictenas.**



**Imagen N° 7 Lesiones cutáneas de la necrosis epidérmica tóxica. Se aprecia la pérdida del epitelio en una superficie extensa debida a despegamiento dermo-epidérmico (signo de Nikolsky positivo)**



**Imagen N° 8 Dermis expuesta luego del desprendimiento epidérmico con epidermis necrótica y contenido purulento**

Paciente con mayor compromiso de la piel en periodo de necrosis se actualiza el diagnóstico a NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (NET) INDUCIDA POR FENOBARBITAL, se trata como gran quemado con planes de hidratación parenteral amplios, se envía cultivos (hemocultivos y secreción de piel), e interconsulta con oftalmología, dermatología y cirugía plástica y se inicia Antibioterapia (Imipenen 500 mg c/6 EV, clindamicina 600 mg c/8 EV, Amikacina 1g EV diluido en 200 cc SF 0.9% P/2 hrs.), por 10 días se solicita cultivos.

**Dermatología** sugirió continuar con el mismo plan.

**Oftalmología** Por compromiso de mucosa conjuntival indica colirio de gatifloxacino 0.3%+ dexametazona 1 gota c/8 hrs.

**Cirugía Plástica** Al tratarse de paciente con afecta de 38% de la superficie corporal indica balneoterapia 5 sesiones. Las sesiones de balneoterapia se realizaron las fechas 24, 28,31 de diciembre de 2018 y 2,4 de enero de 2019, con evolución favorable.

**Imagen correspondiente a sus 22 días de internación**



**Imagen N° 8 Lesiones en período de re-epitelización**



**Imagen N° 9,10 Lesiones en proceso de descamación posterior a balneoterapia**

FECHA :	22/12/2018	EXAMEN:	CULTIVO
		SALA:	MEDICINA INTERNA
EXAMEN MICROBIOLÓGICO			
1ª MUESTRA :	En los medios empleados para la siembra, no se observó desarrollo de microorganismos hasta las 48 hrs. de incubación.		
2ª MUESTRA :	En los medios empleados para la siembra, no se observó desarrollo de microorganismos hasta las 48 hrs. de incubación.		

**Imagen N° 11 Hemocultivos negativos**

Posterior a realizar buen soporte hemodinámico y manejo de medio interno, antibioticoterapia y balneoterapia paciente con evolución favorable, piel en proceso de descamación,

En fecha 5 de enero de 2019 paciente estable con evolución favorable, se indica el Alta Hospitalaria, controles por consultorio externo de Dermatología.



**Imagen N° 12 Imagen antes del alta**

## DISCUSIÓN

El Síndrome de Stevens Johnson y de la Necrolisis Epidérmica Tóxica, dos raras pero severas formas de presentación de enfermedades ampollas mucocutáneas, que comparten características clínicas e histopatológicas similares pero difieren en la extensión del compromiso dérmico (5,10).

El caso que presentamos coincide con la literatura revisada como factor etiológico implicado entre los descritos en la literatura entre ellos el uso de fármacos anticonvulsivantes (fenobarbital). Se estima que un 5 % de los pacientes en tratamiento con dichos fármacos presenta algún tipo de estas reacciones.

La literatura recomienda manejar estos pacientes como grandes quemados haciendo hincapié en manejo del medio interno y evitar las complicaciones como infecciones y falla renal agudo, en nuestro paciente se realizó buen soporte hemodinámico con hidratación y se instauró antibióticos,

El tratamiento con fármacos como corticoides y inmunosupresores continúa siendo controvertido, estudios observacionales han demostrado un aumento de las complicaciones y de la mortalidad.

La inmunoglobulina IgG no se ha podido demostrar un efecto beneficioso en una revisión de las series de casos publicadas y la ciclosporina A. Un reciente meta-análisis apoya la eficacia de la ciclosporina en el tratamiento.

En nuestro paciente se usó pulsos de metilprednisolona y posterior a eso prednisona por 7 días, a pesar de las controversias de su uso se evidenció una resolución satisfactoria.

Consideramos que la intervención del cirujano plástico en este tipo de casos es muy importante ya que a las 5 sesiones de la balneoterapia que recibió el paciente ayudó en la pronta recuperación de la piel manteniendo su integridad pero con discromías y de esta manera conservar su función como órgano protector y el minimizar las posibles complicaciones.

En cuanto al score SCORTEN nuestro paciente ingresó con 2 puntos con una mortalidad de (12,2%); a las 72 hrs se mantuvo con 2 puntos, no hubo cambios.

En la literatura vemos que las mucosas como la de ojos, boca, nariz y genitales se afectan en un 90% de los casos, En nuestro paciente se afectaron como la cavidad oral y conjuntival; la oral se manejó con clorexidina y las conjuntivas con colirio de antibiótico y corticoide con evolución satisfactoria, se evitó las complicaciones como las sinequias que están escritas.

## CONCLUSIÓN

La necrosis epidérmica tóxica es una enfermedad grave que debe ser tratada en centros de grandes quemados, donde el manejo de las complicaciones de la pérdida cutánea extensa garantiza los mejores resultados. La fisiopatología (pérdida de fluidos, riesgo de disfunción multiorgánica, riesgo de sepsis) es común a la de los pacientes que sufren quemaduras extensas en ese sentido el tratamiento se baja en soporte hemodinámico manejo de medio

interno y las complicaciones como infecciones. No existe evidencia robusta que permita recomendar un tratamiento farmacológico específico. En general el tratamiento con corticoides, no ha confirmado un efecto beneficioso y con ciclofosfamida se encuentra actualmente en desuso, y diferentes centros utilizan como tratamiento inmunosupresor estrategias como la inmunoglobulina o ciclosporina A.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aviakian R., Flowers FP., Araujo OE., Ramos-Caro FA.: "Toxic epidermal necrolysis: a review" *J. Am. Acad. Dermatol.* 1991, 25: 69.
2. Roujeau JC., Kely JP., Naldi L. et al.: "Medication use and the risk of Stevens Johnson Syndrome or toxic epidermal necrolysis", *New Engl. J. Med.* 1995, 333 (24): 1600.
3. 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;128(1):35-44.
4. Ball R, Ball LK, Wise RP, Braun MM, Beeler JA, Salive ME. 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.
5. 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.
6. Lee HY, Chung WH. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(4):330-6.
7. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343-50.
8. Pruitt BA Jr. Burn treatment for the unburned. *JAMA.* 1987;257(16):2207-8.
9. 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.

10. Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res.* 2008;29(1):141-6.
11. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, et al. A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil.* 2002;23(2):87-96.
12. 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.e1-16; quiz 203-4.
13. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski 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.
14. Ginsburg CM. Stevens-Johnson syndrome in children. *Pediatr Infect Dis.* 1982;1(3):155-8.
15. 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.
16. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, Kardaun S, Sidoroff A, Liss Y, Schumacher M, Roujeau JC; 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.
17. 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.
18. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(5 Pt 1):778-86.
19. Vélez A, Moreno JC. Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46(3):469-70.
20. Rajaratnam R, Mann C, Balasubramaniam P, Marsden JR, Taibjee SM, Shah F, et al. Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35(8):853-62.
21. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma.* 2000;48(3):473-8.