

e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i>	Medical Sciences Official website: www.medicosciences.com	
--	--	---

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: literature review

Egle Janusonyte¹

¹*Vilnius University, Faculty of Medicine, Vilnius, Lithuania*

Abstract

Background and aim. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are rare life-threatening conditions caused by a delayed hypersensitivity skin reaction manifesting through large body surface area epidermal detachment. This condition can occur at any stage of life. In up to 80 % of cases, it develops due to medication such as antibiotics and antiepileptic drugs use, however, it can also be induced by infections. It is crucial to urgently provide supportive care to the patient and to consider possible immunomodulatory therapy measures currently debated on in clinical communities, as well as to transfer the patient to burns treatment unit, if possible. The aim of this literature review is to provide an overview of most recent data in terms of treatment and care as well as possible complications and prognosis in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.

Materials and methods. The literature review was conducted through the *PubMed* search system with combination of the terms ‘Stevens-Johnson syndrome’, ‘toxic epidermal necrolysis’, ‘supportive treatment’, and ‘immunomodulatory therapy’. In total, 38 publications were overviewed, the majority of the publications analysed were published over past 10 years with additionally reviewed first historical descriptions of these conditions as well as international classification that is still used.

Results. Following extensive literature review, the aetiology, diagnostics, supportive and immunomodulatory treatment recommendations are introduced, most common complications and prognosis are described.

Keywords. Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; supportive treatment; immunomodulatory therapy.

***Stevens-Johnson* sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė: literatūros apžvalga**

Eglė Janušonytė¹

¹*Vilniaus universitetas, Medicinos fakultetas, Vilnius, Lietuva*

Santrauka ir tikslas. *Stevens-Johnson* sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė – tai retos, gyvybei pavojingos būklės, kurias sukelia uždelsta odos hiperjautrumo reakcija, pasireiškianti didelį kūno paviršiaus plotą apimančiu epidermio atsiskyrimu. Ši liga gali pasireikšti bet kuriame gyvenimo tarpsnyje. Iki 80 % atvejų būklė išsivysto po vaistų, tokių kaip antibiotikai ir prieštraukuliniai preparatai, vartojimo, tačiau ją taip pat gali išprovokuoti infekcijos. Pacientams būtina suteikti skubų palaikomąjį gydymą bei apsvarstyti imunomoduliuojančio gydymo galimybes, dėl kurių šiuo metu diskutuojama tarp gydytojų, taip pat esant galimybei perkelti pacientą gydymui nudegimų skyriuje. Šios literatūros apžvalgos tikslas yra apžvelgti naujausius straipsnius, aptariančius šios būklės gydymą, taip pat pateikti informaciją apie galimas komplikacijas bei prognozę *Stevens-Johnson* sindromo bei toksinės epidermio nekrolizės paveiktiems pacientams.

Metodai. Ši literatūros apžvalga buvo parengta naudojant „PubMed“ informacinę sistemą su šių paieškos žodžių kombinacijomis: „*Stevens-Johnson syndrome*“, „*toxic epidermal necrolysis*“, „*supportive treatment*“, „*immunomodulatory therapy*“. Iš viso apžvelgtos 38 publikacijos, daugiausiai analizuoti pastaraisiais 10 metų publikuoti straipsniai su papildomai apžvelgtais istoriniais pirmaisiais būklės aprašais bei iki šiol naudojama tarptautine klasifikacija.

Išvados. Atlikus išsamią literatūros analizę, pristatoma ligos etiologija, diagnostika bei palaikomojo gydymo ir imunomoduliuojančios terapijos rekomendacijos, aprašomos dažniausios komplikacijos bei ligos prognozė.

Raktiniai žodžiai: *Stevens-Johnson* sindromas; toksinė epidermio nekrolizė; palaikomasis gydymas; imunomoduliuojanti terapija.

1. Įvadas

Stevens-Johnson sindromas (SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN) – tai retos, gyvybei pavojų keliančios uždelstos padidėjusio jautrumo odos reakcijos, pasireiškiančios didelį kūno paviršiaus plotą apimančiu epidermio atsiskyrimu. SJS ir TEN dažniausiai išprovokuoja vaistų, ypač tam tikrų antibiotikų bei prieštraukulinių preparatų vartojimas, taip pat įvairios infekcijos. Pacientams skubiai turi būti taikomas palaikomasis gydymas, esant galimybei pacientus reikia perkelti į nudegimų skyrių.

2. Apibrėžimas ir klasifikacija

Stevens-Johnson sindromas (SJS) ir toksinė epidermio nekrolizė (TEN) – tai retos, gyvybei pavojinga odos reakcijos, sukeliančios epidermio atsiskyrimą ir siejamos su dideliu mirštamumu. Laikoma, jog SJS ir TEN yra iš principo ta pati būklė, kurią sukelia tokios pačios priežastys bei mechanizmai, tačiau stebimas skirtingo sunkumo kliniškinis pasireiškimas (1). Liga klasifikuojama priklausomai nuo pažeisto odos ploto, apskaičiuojamo pagal atsiskiriančių epidermį, vertinant teigiamą Nikolskio simptomą. Jei paveikta mažiau nei 10 % odos ploto, nustatoma *Stevens-Johnson* sindromo diagnozė, jei paveikta nuo 10 iki 30 % odos ploto, nustatoma persidengiantis SJS bei TEN pasireiškimas, jei paveikta daugiau nei 30 % odos ploto, diagnozuojama toksinė epidermio nekrolizė (2). SJS pirmą kartą buvo aprašytas 1922 metais kaip dviem vaikams pasireiškęs gleivinių ir odos sindromas su purpurinėmis dėmėmis ir gleivinės nekroze (3). TEN pirmą kartą aprašė Lyell 1956

metais, apibūdinamas ligą kaip bėrimą, primenantį nuplikytą odą tiek išvaizda, tiek paciento apibūdinamais pojūčiais (4).

3. Epidemiologija ir etiologija

Skirtingų autorių pateikiamais duomenimis, kiekvienais metais pasireiškia nuo 1 iki 7 SJS ir TEN atvejų 1000 000 pacientų visame pasaulyje (5). SJS yra maždaug 3 kartus dažnesnis nei TEN, be to, ši būklė dažniau pasireiškia moterims negu vyrams (5). SJS ir TEN gali išsivystyti bet kuriame amžiaus tarpsnyje ir pasireiškia tiek vaikams, tiek suaugusiems.

SJS ir TEN dažniausiai išprovokuoja tam tikrų vaistų vartojimas arba infekcijos. Šių būklių pasireiškimo rizika yra didžiausia 8 savaites po vaisto vartojimo pradžios, o pirmieji simptomai dažniausiai pasireiškia 4 savaitę po pirminės ekspozicijos (6). Jei SJS ir TEN nepasireiškia per pirmus kelis vaisto vartojimo mėnesius, tikimybė ligai išsivystyti vėliau labai maža. Dažniausiai sindromą išprovokuoja vaistai - tam tikros antibiotikų grupės, pvz., sulfonamidai, sulfasalazinas, taip pat aprašoma šio sindromo sąsaja su kortikosteroidais, antiretrovirusiniais vaistais (pvz., nevirapinu), prieštraukuliniais preparatais (fenitoinu, fenobarbitaliu, valpro rūgštimi ir t.t.). Kiti mokslinėje literatūroje nurodomi preparatai, sietini su būklės išsivystymu: alopurinolis, lamotriginas, sertralinas bei oksikamų grupės nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai (pvz., meloksikamas, piroksikamas) (7,8). Vidutinės rizikos grupei priskiriami šie vaistai: cefalosporinai, chilononai, makrolidai bei fenolacetinės rūgšies nesteroidiniai priešuždegiminiai vaistai (pvz., diklofenakas) (7). Naujesni tyrimai taip pat

aprašo ir kitų vaistų, tokių kaip epidermio augimo veiksnio receptoriaus inhibitorių, išprovokuotą šios būklės pasireišimą (9). Iš viso vaistų sukeltam sindromui priskiriami apie 80 % visų SJS ir TEN atvejų (10).

Stevens-Johnson sindromas gali vystytis kaip atsakas infekcijai, ypač vaikams. Literatūroje aprašomos sąsajos su *mycoplasma pneumonia*, citomegaloviruso, *herpes* infekcijomis (11–13). Nors retais atvejais sindromo kilmė kai kurių autorių anksčiau buvo siejama su vakcinacijomis, 2020 metais atlikta sisteminė apžvalga nerado jokio statistiškai reikšmingo ryšio tarp vakcinacijų bei SJS pasireišimo (14). Taip pat ši būklė gali išsivystyti kaip reta komplikacija po alogeninės kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos (15). Literatūroje aprašomi ir idiopatiniai būklės atvejai, kai priežastis lieka nenustatyta (16). Svarbūs rizikos faktoriai - tam tikri žmogaus leukocitų antigeno fenotipai (17–19) bei CYP aktyvumas (20).

Šios ligos patogenezė dar nėra pilnai išaiškinta, tačiau manoma, jog ji pasireiškia per uždelstą IV tipo padidėjusio jautrumo reakciją (21). Suaktyvėjus citotoksinėms T ląstelėms, sekretuojamas citolitinis baltymas granulizinas – pagrindinė medžiaga SJS ir TEN patogenezėje (22), dėl to pažeidžiami keratinocitai, vyksta apoptozė, stebimas epidermio atsiskyrimas (21).

4. Klinika

SJS/TEN metu prodromo metu pacientai gali karščiuoti, kosėti, sloguoti, kartais išsivysto difuzinė eritema (5). Vėliau atsiranda skausmingos eriteminės arba purpurinės

dėmelės, gali būti stebimi „taikinio“ formos odos pažeidimai, pūslės bei gleivinių opos. Paprastai stebimas teigiamas Nikolskio simptomas – švelniai patrynus odą lengvai atsiskiria epidermis (23), nors šis simptomas ir nėra specifiškas SJS/TEN. Matoma platų kūno paviršiaus plotą apimanti epidermio nekrozė bei atsiskyrimas, primenantis paviršinius nudegimus. Odos pažeidimai iš pradžių atsiranda ant krūtinės bei veido, vėliau simetriškai plinta į kitas kūno dalis (23). Kalbant apie gleivinių pažeidimą, dažniausiai pasireiškia stomatitas bei konjunktyvitas (24), tačiau būklei būdingi ir kraujuojančios opos ryklės, trachėjos, bronchų, lytinių organų ir kitose gleivinėse (25).

5. Diagnostika

Stevens-Johnson sindromo diagnostika remiasi klinika bei surinkta anamneze apie paciento vartotus vaistus bei persirgtas infekcijas, taip pat daroma odos biopsija (23), atliekami papildomi laboratoriniai tyrimai. Ištyrus odos biopsijos mėginį, histopatologiniame preparate matoma keratinocitų apoptozė su epidermio nekroze, subepiderminis atsiskyrimas (25), taip pat bus matoma minimali limfocitų infiltracija (6).

Kalbant apie diferencinę SJS ir TEN diagnostiką, vertinamos odos būklės, pasireiškiančios panašia klinika, tokios kaip daugiaformė eritema, stafilokokinis nuplikytos odos sindromas, autoimuninės pūslinės ligos (pvz., linijinė IgA dermatozė), kitos autoimuninės ligos (pvz., vilkligė) ir t.t. (6). Šioje apžvalgoje aptariama 2 aktualiausių būklių, daugiaformės eritemos ir stafilokokinio nuplikytos odos sindromo, diferencinė diagnostika lyginant su SJS ir TEN.

Daugiaformė eritema – tai ūmi ketvirto tipo padidėjusio jautrumo reakcija, siejama su tam tikromis infekcijomis ir vaistų vartojimu, skirstoma į mažąją ir didžiąją formas. Mažoji daugiaformė eritema nepažeidžia gleivinių arba gleivinė pažeidžiama tik 1 kūno vietoje, tuo tarpu didžioji daugiaformė eritema pažeidžia gleivines 2 arba daugiau kūno vietų. SJS nebūdingas gleivinių pažeidimo nebuvimas arba tik 1 pažeista gleivinė, tokie radiniai būtų netipiški. Be to, daugiaformės eritemos histologinis preparatas rodytų tankų limfocitų bei histiocitų infiltratą, matoma satelitinių ląstelių nekrozė. Taip pat daugiaformės eritemos metu atskiria mažiau nei 10 % kūno paviršiaus ploto. Galiausiai, daugiaformė eritema dažnai siejama su *Herpes simplex virus*, kas yra galima, tačiau labai reta SJS ir TEN priežastis (6).

Stafilokokinis nuplikytos odos sindromas (SNOS) – *S. aureus* sukelta pūslėmis pasireiškianti liga su odos atsiskyrimu. SNOS dažniausiai nepažeidžia gleivinių (26). Ši liga dažniau pasireiškia vaikams, o diagnozę gali lengvai patvirtinti odos biopsija, kuri parodys intraepiderminį odos atsiskyrimą (SJS ir TEN atveju šis atsiskyrimas būtų subepiderminis) (6). Be to, SNOS paprastai nesiejamas su vaistų vartojimu (6).

6. Gydymas

SJS ir TEN yra skubios dermatologinės būklės, reikalaujančios kuo greitesnio palaikomojo gydymo taikymo. Turi būti kuo greičiau nutraukiamas įtariamo vaisto vartojimas, padidinama palatos temperatūra dėl pažeisto odos barjero, skiriama infuzinė terapija siekiant kompensuoti skysčių praradimą, o pacientas

aktyviai stebimas dėl infekcijos. Tuo atveju, jei galima įtarti infekciją, reikia pradėti empirinį gydymą iki pasėlio rezultatų gavimo (25), tačiau profilaktiškai antibiotikai neskiriami (23). Jei įtariama virusinė ligos kilmė (citalomegalovirusas ar *herpes*), reikia taikyti profilaktinį antivirusinį gydymą (23). Būtina išlaikyti paciento hemodinamiką bei išvengti gyvybei pavojų keliančių komplikacijų (27). Rekomenduojama tokius pacientus skubiai perkelti į nudegimų skyrių tolimesniam gydymui (23,28). Svarbu užtikrinti šių pacientų mitybos poreikius, paprastai skiriamas maitinimas per skrandžio zondą, taip pat priklausomai nuo ligos sunkumo užtikrinama sedacija bei nuskausminimas (25). Pacientą kuo greičiau turi apžiūrėti ne tik gydytojas dermatovenerologas, bet ir oftalmologas bei urologas (dėl dažno akių bei urogenitalinės sistemos pažeidimo), siekiant išvengti tolimesnių komplikacijų (28).

SJS ir TEN sukeltos odos pūslės yra trapios, jų rekomenduojama mechaniškai nešalinti tam, jog būtų išlaikomas barjeras tarp odos ir aplinkos mažinant infekcijos tikimybę. Opoms galima naudoti chlorheksidino tirpalą arba kitus tirpalus bei jas uždengti nelipniu tinkliniu tvarščiu. Kai kurie nudegimų specialistai rekomenduoja negyvo odos sluoksnio šalinimą su bendra anestezija uždedant alogeninį transplantą, tačiau ši agresyvi taktika ne visada yra geras pasirinkimas pacientams ir gali padidinti randėjimo tikimybę (25). Nepaisant to, pasirinkimas tarp šių dviejų taktikų vis dar diskutuojamas, klinikinio sutarimo nėra (28). Kai kuriais atvejais gali būti naudingas emolientų tepimas norint sudrėkinti odą ir paskatinti epitelio atsinaujinimą. Svarbi tinkama burnos

priežiūra siekiant sumažinti skausmą bei neleisti atsirasti infekcijai (23).

Kadangi būklės pasireiškimas siejamas su imuninės sistemos reguliuojamu atsako mechanizmu, siekiant sustabdyti odos nekrozę kai kurie specialistai rekomenduoja skirti sisteminį imunomoduliuojantį gydymą. 2017 metais atliktos sisteminės apžvalgos ir metaanalizė, apžvelgusios 96 publikuotus tyrimus, analizavo gliukokortikoidų, intraveninių imunoglobulinų, ciklosporino bei keleto kitų vaistų skyrimą SJS ir TEN metu. Apžvalgos duomenimis, gliukokortikoidų skyrimas galimai turi teigiamą poveikį, tačiau dalis analizių nepateikia statistinių duomenų, tad šie radiniai atspindi klinikinės bendruomenės diskusiją dėl šių vaistų veiksmingumo. Taip pat minima, jog teigiamas gliukokortikoidų poveikis gali pasireikšti taikant gydymą specifiniu metodu, pvz., naudojant pulsinę terapiją, gliukokortikoidus skiriant pačioje gydymo pradžioje arba tik tam tikroms pacientų grupėms (29). Nors intraveniniai imunoglobulinai slopina keratinocitų apoptozę (28), tyrimo autoriai nerekomenduoja skirti šių vaistinių preparatų, kadangi duomenys, vertinantys mirtingumą, neleidžia pasiekti sutarimo dėl teigiamo ar neigiamo šių vaistų efekto (29), tačiau naujausioje literatūroje yra sėkmingo gydymo intraveniniais imunoglobulinais taikymo kartu su etanerceptu pavyzdžių (30). 2017 metų apžvalgos duomenimis, kitas vaistas – ciklosporinas – taip pat galimai mažina mirtingumą (29), literatūroje aprašomas teigiamas šio vaisto poveikis stabdant ligos progresavimą ir didinant išgyvenimo tikimybę (31), be to, šalutinis poveikis pasireiškėdavo retai (32). Kita 2020 metais atlikta sisteminė apžvalga

taip pat rekomenduoja imunomoduliuojantį gydymą TNF-alfa inhibitoriais dėl sulaukiamo gero atsako ir retai pasireiškiančių šalutinių reiškinių bei komplikacijų (33).

7. Komplikacijos

Transderminis vandens netekimas gali sukelti hipovolemiją bei elektrolitų koncentracijos pokyčius, taip pat dėl pūsių gali suintensyvėti katabolinis metabolizmas. Dažniausia TEN pacientų mirties priežastis – septicemija; hipovolemija ir septicemija didina šoko riziką (25).

SJS ir TEN liekamieji reiškiniai yra plataus spektro ir gali pasireikšti skirtingose organų sistemose. Pacientų oda paprastai sėkmingai sugyja be randėjimo, tačiau gali būti stebima odos hiperpigmentacija arba hipopigmentacija (dažniau pasireiškiančios vaikams), kurios su laiku mažėja, tačiau gali išlikti visam gyvenimui (34). Kai kuriems pacientams lieka hipetrofiniai bei keloidiniai randai, taip pat pasireiškia niežulys, alopecija, anonichija ir t.t. (34). Būdingos oftalmologinės komplikacijos, tokios kaip akių sausumas, keratokonjuktyvitas, trichiazė ir netgi aklumas (35). Be to, gali vystytis intersticinė plaučių liga, *bronchiolitis obliterans*, kitos kvėpavimo sistemos ligos (34,35). Taip pat moterims kartais pasireiškia lytinių organų sistemos komplikacijos, tokios kaip makšties stenozė, bei dispareunija dėl makšties sąaugų (34).

8. Prognozė

Mirtingumas glaudžiai siejasi su procentine pažeisto odos ploto dalimi, paprastai SJS

mirtingumas svyruoja nuo 1 iki 5 % , o TEN – nuo 25 iki 35%, tačiau jis gali būti didesnis vyresnio amžiaus pacientams bei pacientams su didesniu pažeistu kūno paviršiaus plotu (36,37). Pacientų prognozę galima vertinti naudojant ligos sunkumą vertinančią skalę SCORTEN, kuri vertina 7 kriterijus – amžių (> 40 metų), serumo gliukozę, bikarbonatus BUN, odos atsiskyrimą (>10 % kūno paviršiaus ploto), širdies susitraukimų dažnį bei gretutines navikines ligas. Kuo daugiau rizikos faktorių, tuo aukštesnis SCORTEN balas ir didesnis mirtingumas – pvz., surinkus nuo 0 iki 1 balo, mirtingumo dažnis tik 3,2 %, surinkus 5 arba daugiau balo – virš 90 % (38). Virš 50 % TEN išgyvenusių pacientų pasireiškia liekamieji reiškiniai bei komplikacijos (37).

9. Išvados

Stevens-Johnson sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė – tai retos, gyvybei pavojingos būklės, pasižyminčios didelį kūno paviršiaus plotą apimančiu epidermio atsiskyrimu. Pacientams būtina suteikti palaikomąjį gydymą, esant galimybei perkelti juos į nudegimų skyrių bei apsvarstyti imunomoduliuojančio gydymo galimybes siekiant geresnių ligos išeičių, taip pat nepamiršti multidisciplininių konsultacijų norint išvengti komplikacijų ateityje.

Literatūra

1. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC. 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* [Internet]. 2002 [cited 2021 Apr 18];138(8):1019–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12164739/>
2. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme - PubMed [Internet]. [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8420497/>
3. STEVENS AM. A NEW ERUPTIVE FEVER ASSOCIATED WITH STOMATITIS AND OPHTHALMIA. *Am J Dis Child* [Internet]. 1922 Dec 1 [cited 2021 Apr 18];24(6):526. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/1173827>
4. LYELL A. TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS: AN ERUPTION RESEMBLING SCALDING OF THE SKIN. *Br J Dermatol* [Internet]. 1956 [cited 2021 Apr 18];68(11):355–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13374196/>
5. Woolum JA, Bailey AM, Baum RA, Metts EL. A Review of the Management of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis [Internet]. Vol. 41, *Advanced Emergency Nursing Journal*. Lippincott Williams and Wilkins; 2019 [cited 2021 Apr 19]. p. 56–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702535/>
6. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis [Internet]. Vol. 54, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. Humana Press Inc.; 2018 [cited 2021 Apr 18]. p. 147–76. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29188475/>
7. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bavinck JNB, 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* [Internet]. 2008 [cited 2021 Apr 18];128(1):35–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17805350/>
8. Zhang AJ, Nygaard RM, Endorf FW, Hylwa SA. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: retrospective review of 10-year experience. *Int J Dermatol* [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 19];58(9):1069–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30825193/>
9. Chen CB, Wu MY, Ng CY, Lu CW, Wu

- J, Kao PH, et al. Severe cutaneous adverse reactions induced by targeted anticancer therapies and immunotherapies [Internet]. Vol. 10, Cancer Management and Research. Dove Medical Press Ltd; 2018 [cited 2021 Apr 19]. p. 1259–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29844705/>
10. Stevens Johnson Syndrome - PubMed [Internet]. [cited 2021 Apr 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29083827/>
 11. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children [Internet]. Vol. 98, Archives of Disease in Childhood. Arch Dis Child; 2013 [cited 2021 Apr 19]. p. 998–1003. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23873883/>
 12. Cruz MJ, Mota A, Baudrier T, Gil-da-Costa MJ, Azevedo F. Stevens-Johnson syndrome associated with cytomegalovirus infection in a child with ependymoma. J Dermatol Case Rep [Internet]. 2010 [cited 2021 Apr 19];4(1):11–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21886739/>
 13. Roselli J, Innocenti T, Lynch EN, Parisio L, Apolito P, Mello T, et al. Stevens–Johnson Syndrome and Herpes Simplex Type 1 Infection during Adalimumab Therapy for Crohn’s Disease. Case Rep Gastrointest Med [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2021 Apr 19];2020:1–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32351742/>
 14. Grazina I, Mannocci A, Meggiolaro A, La Torre G. Is there an association between Stevens-Johnson Syndrome and vaccination? A systematic review. Ann di Ig [Internet]. 2020 [cited 2021 Apr 19];32(1):81–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31713580/>
 15. Macedo FIB, Faris J, Lum LG, Gabali A, Uberti JP, Ratanatharathorn V, et al. Extensive toxic epidermal necrolysis versus acute graft versus host disease after allogenic hematopoietic stem-cell transplantation: Challenges in diagnosis and management. J Burn Care Res [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 19];35(6):e431–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24476990/>
 16. Chaby G, Ingen-Housz-Oro S, De Prost N, Wolkenstein P, Chosidow O, Fardet L. Idiopathic Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Prevalence and patients’ characteristics. J Am Acad Dermatol [Internet]. 2019 May 1 [cited 2021 Apr 19];80(5):1453–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30395917/>
 17. Tassaneeyakul W, Jantararungtong T, Chen P, Lin PY, Tiamkao S, Khunarkornsiri U, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

- in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2009 Sep [cited 2021 Apr 18];19(9):704–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19696695/>
18. Fan WL, Shiao MS, Hui RCY, Su SC, Wang CW, Chang YC, et al. HLA Association with Drug-Induced Adverse Reactions [Internet]. Vol. 2017, *Journal of Immunology Research*. Hindawi Limited; 2017 [cited 2021 Apr 18]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29333460/>
 19. Mullan KA, Anderson A, Illing PT, Kwan P, Purcell AW, Mifsud NA. HLA-associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions [Internet]. Vol. 93, *HLA*. Blackwell Publishing Ltd; 2019 [cited 2021 Apr 18]. p. 417–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30895730/>
 20. Burkhart KK, Abernethy D, Jackson D. Data Mining FAERS to Analyze Molecular Targets of Drugs Highly Associated with Stevens-Johnson Syndrome. *J Med Toxicol* [Internet]. 2015 Jun 19 [cited 2021 Apr 19];11(2):265–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25876064/>
 21. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding [Internet]. Vol. 38, *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag; 2016 [cited 2021 Apr 19]. p. 75–86. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00281-015-0540-2>
 22. 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* [Internet]. 2008 Dec [cited 2021 Apr 20];14(12):1343–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19029983/>
 23. Eginli A, Shah K, Watkins C, Krishnaswamy G. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2021 Apr 19];118(2):143–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28153080/>
 24. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of the literature [Internet]. Vol. 94, *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. American College of Allergy, Asthma and Immunology; 2005 [cited 2021 Apr 19]. p. 419–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15875523/>
 25. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg*

- [Internet]. 2014 [cited 2021 Apr 19];33(1):10–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25037254/>
26. Leung AKC, Barankin B, Leong KF. Staphylococcal-scalded skin syndrome: evaluation, diagnosis, and management [Internet]. Vol. 14, World Journal of Pediatrics. Institute of Pediatrics of Zhejiang University; 2018 [cited 2021 Apr 20]. p. 116–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29508362/>
 27. Struck MF, Hilbert P, Mockenhaupt M, Reichelt B, Steen M. Severe cutaneous adverse reactions: Emergency approach to non-burn epidermolytic syndromes [Internet]. Vol. 36, Intensive Care Medicine. Intensive Care Med; 2010 [cited 2021 Apr 19]. p. 22–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19787334/>
 28. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures [Internet]. Vol. 34, Advances in Therapy. Springer Healthcare; 2017 [cited 2021 Apr 19]. p. 1235–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28439852/>
 29. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. JAMA Dermatology [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2021 Apr 19];153(6):514–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329382/>
 30. Wang R, Zhong S, Tu P, Li R, Wang M. Rapid remission of Stevens–Johnson syndrome by combination therapy using etanercept and intravenous immunoglobulin and a review of the literature. Dermatol Ther [Internet]. 2019 [cited 2021 Apr 20];32(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30659711/>
 31. Reese D, Henning JS, Rockers K, Ladd D, Gilson R. Cyclosporine for SJS/TEN: A case series and review of the literature. Cutis [Internet]. 2011 Jan [cited 2021 Apr 20];87(1):24–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21323097/>
 32. Gilbert M, Scherrer LA. Efficacy and safety of cyclosporine in Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis [Internet]. Vol. 32, Dermatologic Therapy. Blackwell Publishing Inc.; 2019 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30285308/>
 33. Zhang S, Tang S, Li S, Pan Y, Ding Y. Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review [Internet]. Vol. 31, Journal of Dermatological Treatment. Taylor and Francis Ltd; 2020 [cited 2021

- Apr 20]. p. 66–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30702955/>
34. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up [Internet]. Vol. 177, British Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2017 [cited 2021 Apr 19]. p. 924–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28144971/>
35. Yang CW, Cho YT, Chen KL, Chen YC, Song HL, Chu CY. Long-term sequelae of stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Acta Derm Venereol [Internet]. 2016 [cited 2021 Apr 19];96(4):525–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26582440/>
36. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update [Internet]. Vol. 16, American Journal of Clinical Dermatology. Springer International Publishing; 2015 [cited 2021 Apr 20]. p. 475–93. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481651/>
37. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome [Internet]. Vol. 5, Orphanet Journal of Rare Diseases. Orphanet J Rare Dis; 2010 [cited 2021 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21162721/>
38. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. Scortcn: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol [Internet]. 2000 [cited 2021 Apr 20];115(2):149–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10951229/>