

Esteroides asociados a inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Iván Flores, Guillermo Flores, Juan Carlos Anda Garay, Benjamín Mora Mendoza, Judith Márquez Reyes y Evelin Reyes Díaz

RESUMEN

Introducción: La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son reacciones cutáneas raras, graves y potencialmente mortales asociadas principalmente al uso de medicamentos; sin embargo, se ha señalado la posible relación entre el SSJ con la infección por *Mycoplasma pneumoniae* o herpes. El tratamiento consiste en la suspensión del fármaco y cuidados de soporte. No existe tratamiento específico que haya demostrado eficacia. Se ha propuesto el uso de inmunoglobulina intravenosa debido a su potencial anti-Fas in vitro, aunque sus efectos reportados no son concluyentes.

Objetivo: Describir la respuesta a inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del SSJ/NET en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en pacientes con SSJ/NET del servicio de Medicina Interna que recibieron inmunoglobulina intravenosa (IV) en el período de marzo de 2008 y abril de 2014.

Resultados: Siete pacientes recibieron de 1-3 g/kg de inmunoglobulina IV, 5 mujeres (87.7%) y 1 hombre (14.2%). Todos se relacionaron con ingesta de fármacos, trimetoprim/sulfametoxazol en el 28.5% de los casos. El 71.4% presentó fiebre, 85.7% presentó afección mayor al 10% de la superficie corporal, 100% presentó afección de 2 o más mucosas y 42.8% requirió manejo avanzado de la vía aérea. La estancia hospitalaria promedio fue de 32 días. No ocurrieron defunciones. Una mujer presentó hipertensión asociada a la infusión de inmunoglobulina, así como cefalea, y otra paciente desarrolló neumonía nosocomial.

Conclusiones: La respuesta a inmunoglobulina IV fue satisfactoria logrando abortar la progresión del cuadro en 5 pacientes, 85.7% de los casos, sin efectos adversos relevantes.

Palabras clave: necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, inmunoglobulina

ABSTRACT

Steroids associated with intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

Background: Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens -Johnson syndrome (SJS) are rare but serious and potentially life-threatening adverse cutaneous drug reactions. However, a possible relationship between SJS with *Mycoplasma pneumoniae* infection or herpes has been noted. Treatment consists of drug discontinuation and supportive care as there is no specific therapy that has shown efficacy. Intravenous immunoglobulins have been tested as a consequence of the anti-Fas in vitro potential, although its reported effects are inconclusive. **Objective:** To describe the response to intravenous immunoglobulin in the

Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI.
Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores, CP 06720, Delegación Cuauhtémoc, México, D. F.
Conflictos de interés: no declarados
Correo electrónico: evelinreyesdiaz@hotmail.com

Recibido: 3-11-2014.

Aceptado para publicación: 28-9-2015.

Arch. Argent. Dermatol. 2015; 65 (4): 123-127

management of SJS / TEN in Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional SXXI. **Material and methods:** A retrospective descriptive study was conducted in patients with SJS / TEN in the service of Internal Medicine who received intravenous immunoglobulin (IVIG) from March 2008 until April 2014. **Results:** Seven patients received 1-3 g/ kg IV immunoglobulin, 5 females (87.7 %) and 1 male (14.2 %), all related to ingestion of drugs, trimethoprim/ sulfamethoxazole in 28.5 % of cases. 71.4% had fever, 85.7 % had skin involvement of greater than 10% of the body surface, 100 % had involvement of 2 or more mucous and 42.8 % required advanced airway management. The average hospital stay was 32 days. No deaths occurred. A woman has hypertension associated with immunoglobulin infusion and headache, and another patient developed nosocomial pneumonia. **Conclusions:** Response to IV immunoglobulin was satisfactory as it was associated with cessation of skin and mucosal detachment in 85.7 % of cases without significant adverse effects.

Key words: toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, immunoglobulin

► INTRODUCCIÓN

El **síndrome de Stevens-Johnson** (SSJ) fue descrito por primera vez en 1922 como un síndrome mucocutáneo que se caracterizaba por presentar conjuntivitis, estomatitis y "eritema multiforme like"¹. Por otra parte, en 1956, Lyell² describió cuatro pacientes con erupción cutánea semejante a la de los quemados, cuadro al que designó **necrólisis epidérmica tóxica** (NET). Actualmente se considera que ambos padecimientos constituyen un espectro de la misma enfermedad; son reacciones cutáneas raras, pero graves y potencialmente mortales asociadas comúnmente con el uso de medicamentos³.

Bastuji-Garin³ y cols. clasificaron a los pacientes en 3 grupos según el grado de desprendimiento de la piel. Se denomina SSJ cuando afecta menos del 10% de la superficie corporal y NET cuando afecta más del 30%. Los casos intermedios, con una superficie erosionada entre el 10 y 30%, se clasificaron como síndrome de superposición.

La **incidencia** en Europa es de 1.89 casos por millón de habitantes por año⁴ con similar frecuencia en Estados Unidos⁵. En la mayoría de los casos (70-94%) se relaciona con el consumo reciente (de 1-3 semanas) de algún fármaco⁶⁻¹⁰. Los fármacos implicados con mayor frecuencia son antibióticos, anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos y alopurinol^{3,11,12}. También se ha asociado con una susceptibilidad genética y en individuos con alteraciones inmunológicas incluyendo ancianos, conectivopatías, VIH o neoplasias¹³⁻¹⁶.

Los **síntomas iniciales** incluyen fiebre, escozor ocular y disfagia, que suelen preceder a las manifestaciones cutáneas, cuyos sitios más afectados son el tronco, cara, palmas y plantas. La afección de la mucosa oral, genital y ocular está presente en casi todos los pacientes; en algunos casos las vías respiratorias y el tracto gastrointestinal también se ven involucrados^{17, 18}.

Las secuelas se presentan hasta en el 75% de los casos e incluyen hiper o hipopigmentación (62.5%), distrofias ungueales (37.5%) así como múltiples complicaciones oculares, como queratinización conjuntival y queratoconjuntivitis sicca^{19, 20}. La tasa de mortalidad de la NET es aproximadamente del 20 al 75%^{21, 22}.

Actualmente existe evidencia de que las moléculas citotóxicas ligando FAS (FasL) y granulinsina son las princi-

pales responsables de la apoptosis de queratinocitos en SJS/NET²³⁻²⁶.

Los **hallazgos histopatológicos** principales en SSJ y NET consisten en queratinocitos apoptóticos difusos; este proceso no ha sido claramente elucidado, pero se ha sugerido su origen por tres vías: interacción Fas/Fas ligando, los cuales se encuentran elevados en los queratinocitos y estarían induciendo las caspasas y, por lo tanto, la apoptosis celular; linfocitos T citotóxicos y linfocitos T natural Killer (NK) con la producción de perforinas y granulinsina. Por último el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el cual se encuentra elevado, induciendo la sobreproducción de complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, haciendo más susceptibles a los queratinocitos y a los linfocitos T citotóxicos²³⁻²⁷.

El **tratamiento** se basa en la suspensión del medicamento y cuidados de soporte²⁸. García Doval y cols.¹⁰ demostraron que entre más rápido se retira el fármaco causante, el pronóstico es mejor, por lo que los pacientes expuestos a drogas con vida media más prolongada tienen una mayor mortalidad.

No existe un tratamiento farmacológico específico para el SSJ/NET que haya demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados. Los esteroides sistémicos a dosis altas fueron el tratamiento estándar hasta la década de 1990²⁹⁻³², aunque su beneficio no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados y, por lo tanto, su uso sigue siendo controvertido. Otros tratamientos utilizados, como factor estimulante de colonias de granulocitos, ciclofosfamida, ciclosporina, plasmaféresis, N-acetilcisteína, anti factor de necrosis tumoral alfa, entre otros, se han estudiado para el manejo de SSJ/NET con resultados variables.

Como consecuencia del descubrimiento de su potencial anti-Fas in vitro, se han probado dosis altas de inmunoglobulina intravenosa para el tratamiento de la NET³³; sin embargo, sus efectos reportados en diferentes estudios no controlados no son concluyentes: se desconoce la dosis idónea, el momento ideal para el inicio y suspensión del tratamiento, así como la incidencia de efectos secundarios.

El presente estudio tiene como objetivo describir la experiencia con el uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del SSJ/NET en el Hospital de Especialidades

del Centro Médico Nacional Siglo XXI (CMNSXXI) en el periodo comprendido entre marzo del 2008 y diciembre del 2011.

► MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo en pacientes con diagnóstico de SSJ/NET del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del CMNSXXI, que recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa en el periodo comprendido entre marzo de 2008 y febrero de 2010. Se describió la presentación clínica, etiología, comorbilidades, complicaciones y secuelas.

► RESULTADOS

Se incluyeron 7 pacientes en el estudio, 6 mujeres (85.7%) y 1 hombre (14.2%), la edad promedio fue 36 años (rango de edad entre 20 y 70 años), **todos los casos se asocian con ingesta de fármacos:** trimetoprim/sulfametoxazol, carbamazepina, naproxeno, alopurinol, lamotrigina, topiramato y ceftriaxona. Dos pacientes eran previamente sanos y dos con hipertensión arterial sistémica; dentro de otras comorbilidades destacaron infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), asma bronquial, trastorno esquizo-afectivo y lupus eritematoso sistémico.

El 100% de los pacientes presentó afección de 2 o más mucosas con predominio oral y ocular, el 71.4% fiebre y el 85.7% cursó con afección mayor al 10% de la superficie corporal total. La puntuación del sistema para predecir la mortalidad en NET (SCORTEN) a su ingreso y a las 72 horas se muestra en la Tabla I.

El 42.8% de los pacientes requirió manejo avanzado de la vía aérea, 85.7% cursó con elevación de aminotransferasas y leucocitosis, mientras que el 71.4% desarrolló anemia.

En relación al **tratamiento**, la estancia hospitalaria promedio fue de 32 días, 2 pacientes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos con una estancia de 6 días; el 100% recibió tanto como tratamiento inicial glucocorticosteroides intravenosos así como terapia antibiótica de

amplio espectro (cultivos con aislamiento bacteriano) previo al inicio de la inmunoglobulina, la cual se administró a dosis de 1 a 3 g/kg dentro de las primeras 24 horas del ingreso hospitalario, la duración promedio de la infusión fue de 4 días y sólo un paciente recibió terapia adyuvante con plasmaféresis.

Dentro de los efectos adversos asociados a la inmunoglobulina se reportó cefalea e hipertensión arterial sistémica en 28.5% de los pacientes. No hubo alteraciones de la función renal ni anafilaxia.

Con respecto al desenlace, no ocurrieron defunciones, todos los pacientes presentaron hipo o hiperpigmentación cutánea, el 28.5% presentó distrofia ungueal y el 42.8.3% se complicó con alteraciones oculares graves (evisceración ocular, simbléfaron, escleromalacia y leucoma corneal).

► DISCUSIÓN

Presentamos 7 casos de SSJ/NET durante el periodo 2008-2014 en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, CMNSXXI, con una distribución epidemiológica similar a lo reportado en la literatura: ocurrió en pacientes jóvenes, con predominio en mujeres y en aquellos con enfermedades del colágeno y VIH, encontrando en nuestro estudio un caso de un paciente con LES y otro de un paciente con SIDA. El total de nuestros casos estuvo relacionado a fármacos, siendo el trimetoprim/sulfametoxazol más frecuentemente asociado, lo cual también coincide con lo reportado en la literatura.

A las 72 horas del ingreso hospitalario el 57.1% de los pacientes alcanzaron un SCORTEN de 3, con una mortalidad asociada de más del 35%. Un solo paciente de sexo femenino de 20 años de edad alcanzó un SCORTEN de 4, con una mortalidad reportada mayor al 58%, dicho SCORTEN lo obtuvo al presentar una frecuencia cardíaca mayor a 120 latidos por minuto, bicarbonato sérico de 14, descontrol glucémico y una afección del 70% de la superficie corporal; al término de la infusión de inmunoglobulina (3 días) continuó desarrollando nuevas lesiones por lo que recibió terapia adyuvante con plasmaféresis en dos sesiones, se complicó con una neumonía de focos múltiples requiriendo asistencia mecánica ventilatoria, posteriormente desarrolló un síndrome neuroléptico maligno, por lo que alcanzó una estancia hospitalaria de más de 60 días dejando secuelas oculares graves (evisceración del ojo izquierdo y en ojo derecho simbléfaron y escleromalacia).

En nuestra serie de casos los pacientes recibieron tratamiento multidisciplinario por los servicios de Dermatología, Oftalmología, UCI y Medicina interna, el promedio de estancia hospitalaria fue de 32.16 días, las complicaciones a nivel pulmonar y oculares fueron las más frecuentes, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.

Aunque algunos estudios sugieren que el pronóstico mejora cuando los pacientes con SSJ/NET son atendidos en una unidad de quemados o en una unidad de cuidados intensivos, solamente dos de nuestros pacientes ingresa-

Tabla I. Puntuación del sistema para predecir la mortalidad en NET (SCORTEN) a su ingreso y a las 72 horas.

	AL INGRESO	A LAS 72 HRS.
SCORTEN	Número de Pacientes	
1	2	1
2	4	1
3	0	4
4	1	1
>5	0	0

ron a la unidad de cuidados intensivos con una estancia promedio de 6.5 días.

Al ser el Hospital de Especialidades del CMNSXXI un centro de referencia del IMSS y debido a la controversia que existe con respecto al uso de esteroides, el total de nuestros pacientes **recibieron tratamiento combinado con corticosteroides intravenosos previo al uso de inmunoglobulina IV**. El inicio de la inmunoglobulina en promedio ocurrió en las 24 horas posteriores al ingreso, en el 50% se utilizó una dosis de 1 g/kg con una duración de la infusión de 4 días, logrando interrumpir la aparición de nuevas lesiones y el mejoramiento del cuadro en general en el 85.7% de los casos, presentando cefalea e hipertensión arterial como únicos efectos colaterales. De acuerdo con lo reportado en la literatura hasta la fecha se han publicado múltiples reportes de casos y aproximadamente 12 estudios clínicos no controlados que incluían 10 o más pacientes y que han analizado la utilidad de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la NET, todos excepto uno confirmaron la excelente tolerancia y bajo potencial tóxico de la inmunoglobulina cuando se utilizaba con la precaución adecuada en pacientes con factores de riesgo potenciales (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, deficiencia de IgA, riesgo de tromboembolismo). Aunque dichos estudios tienen sesgos potenciales y no son directamente comparables, 9 de ellos sugieren que hay beneficio en la mortalidad con el uso de dosis altas de inmunoglobulina tal y como se observó en nuestro estudio.

Trent y cols.³⁴ reportaron que por cada incremento de un g/Kg en la dosis de inmunoglobulina hay un incremento de 4.2 veces en la sobrevivencia de los pacientes con NET, logrando una mortalidad de cero en aquellos a los que se administraban 3 g/kg; sin embargo, dicho estudio tenía múltiples limitaciones por los sesgos de las publicaciones que incluía, la heterogeneidad de las definiciones diagnósticas y los métodos de cada estudio. A pesar de ello, diversos autores recomiendan iniciar con la dosis de 3 g/kg administrada de 3 a 4 días. En relación a lo anterior, vale la pena destacar que en un paciente de nuestro estudio, a pesar de la infusión de inmunoglobulina a dosis de 3 g/kg, no se logró interrumpir la progresión de la necrólisis epidérmica, por lo cual recibió dos sesiones de plasmaféresis con lo que se consiguió la remisión del cuadro; mientras que en el 42.8% de los pacientes una dosis de 1 g/kg fue suficiente para abortar el mismo, por lo que aún está por definirse si realmente el beneficio del tratamiento con inmunoglobulina está relacionado con la dosis o existen otros factores que intervienen con su respuesta, así como la utilidad real de las terapias adyuvantes.

En conclusión, a pesar de los múltiples informes disponibles sobre el uso de inmunoglobulina IV para el tratamiento de SSJ/TEN, desafortunadamente aún falta que se realicen estudios aleatorizados, controlados, que permitan evaluar los beneficios y riesgos reales del uso de la inmunoglobulina, para poder estandarizar el protocolo de tratamiento óptimo; sin embargo, ante la ausencia de un

tratamiento establecido, la administración precoz de altas dosis de inmunoglobulina debe ser considerada en el tratamiento del SSJ y NET.

► BIBLIOGRAFÍA

1. Stevens, A.M.; Johnson, F.C.: A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia; report of two cases in children. **Am J Dis Child** 1922, 24: 526-533.
2. Lyell, A.: Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. **Br J Dermatol** 1956; 68: 361-366.
3. Bastuji-Garin, S.; Rzany, B.; Stern, R.S.; Shear, N.H.; Naldi, L.; Roujeau, J.C.: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. **Arch Dermatol** 1993; 129: 92-96.
4. Rzany, B.; Correia, O.; Kelly, J.P.; Naldi, L.; Auquier, A.; Stern, R.: Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. **Lancet** 1999, 353: 2190-2194.
5. La Grenade, L.; Lee, L.; Weaver, J.; Bonnel, R.; Kawoski, C.; Governale, L.; Brinker, A. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. **Drug Saf** 2005; 28: 917-924.
6. Bastuji-Garin, S.; Zahedi, M.; Guillaume, J.C.; Roujeau, J.C.: Toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) in 77 elderly patients. **Age Ageing** 1993; 22: 450-456.
7. Honari, S.; Gibran, N.S.; Heimbach, D.M.; Gibbons, J.; Pharmd.; Cain, V.; Engrav, L.H.: Toxic epidermal necrolysis (TEN) in elderly patients. **J Burn Care Rehabil** 2001; 22: 132-135.
8. Herndon, D.N.: Toxic epidermal necrolysis: a systemic and dermatologic disorder best treated with standard treatment protocols in burn intensive care units without the prolonged use of corticosteroids. **J Am Coll Surg** 1995; 180: 340-342.
9. Roujeau, J.C.; Albengres, E.; Moritz, S.: Lymphocyte transformation test in drug-induced toxic epidermal necrolysis. **Int Arch Allergy Appl Immunol** 1985; 78: 22-24.
10. García-Doval, I.; Leclercq, L.; Bocquet, H.; Otero, X.L.; Roujeau, J.C.: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? **Arch Dermatol** 2000; 136: 323-327.
11. Wolkenstein, P.; Revuz, J.: Toxic epidermal necrolysis. **Dermatol Clin** 2000; 18: 485-495.
12. Engelhardt, S.L.; Schurr, M.J.; Helgeson, R.B.: Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. **J Burn Care Rehabil** 1997; 18: 520-524.
13. Roujeau, J.C.; Kelly, J.P.; Naldi, L.; Rzany, B.; Stern, R.S.; Anderson, Y.; Auquier, A.; Bastuji-Garin, S.; Correia, O.; Locati, F., et al.: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. **N Engl J Med** 1995; 333: 1600-1607.
14. Saïag, P.; Caumes, E.; Chosidow, O.; Revuz, J.; Roujeau, J.C.: Drug induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. **J Am Acad Dermatol** 1992; 26: 567-574.
15. Aguilar, D.; Pazo, R.; Duran, I.; Terrasa, J.; Arrivi, A.; Manzano, H.; Martín, J.; Rifá, J.: Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. **J Neurooncol** 2004; 66: 345-350.
16. Roujeau, J.C.; Huynh, T.N.; Bracq, C.; Guillaume, J.C.; Revuz, J.; Touraine, R.: Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. **Arch Dermatol** 1987; 123: 1171-1173.
17. Leborg, F.; Wolkenstein, P.; Gisselbrecht, M.; Lange, F.; Fleury-Feith, J.; Delclaux, C.; Roupie, E.; Revuz, J.; Roujeau, J.C.: Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. **Intensive Care Med** 1997; 23:1237-1244.
18. Revuz, J.; Penso, D.; Roujeau, J.C.; Guillaume, J.C.; Payne, C.R.; Wechsler, J.; Touraine, R.: Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. **Arch Dermatol** 1987, 123:1160-1165.
19. Magina, S.; Lisboa, C.; Leal, V.; Palmares, J.; Mesquita-Guimaraes, J.: Dermatological and ophthalmological sequelae in toxic epidermal necrolysis. **Dermatology** 2003; 207: 33-36.
20. Yip, L.W.; Thong, B.Y.; Lim, J.; Tan, A.W.; Wong, H.B.; Handa, S.; Heng, W.J.: Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian se-

- ries. **Allergy** 2007; 62: 527-531.
21. Palmieri, T.L.; Greenhalgh, D.G.; Saffle, J.R.; Spence, R.J.; Peck, M.D.; Jeng, J.C.; Mozingo, D.W.; Yowler, C.J.; Sheridan, R.L.; Ahr-enholz, D.H.; Caruso, D.M.; Foster, K.N.; Kagan, R.J.; Voigt, D.W.; Purdue, G.F.; Hunt, J.L.; Wolf, S.; Molitor, F.: A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. Burn Centers at the end of the 20th century. **J Burn Care Rehabil** 2002; 23: 87-96.
 22. Ghislain, P.D.; Roujeau, J.C. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. **Dermatol Online J** 2002; 8 (1): 5.
 23. Viard, I.; Wehrli, P.; Bullani, R.; Scheneider, P.; Holler, N.; Salomon, D.; Hunziker, T.; Saurat, J.H.; Tschopp, J.; French, L.E.: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. **Science** 1998; 282: 490-493.
 24. Paul, C.; Wolkenstein, P.; Adle, H.; Wechsler, J.; Garchon, H.J.; Revuz, J.; Roujeau, J.C.: Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. **Br J Dermatol** 1996; 134: 710-714.
 25. Inachi, S.; Mizutani, H.; Shimizu, M.: Epidermal apoptotic cell death in erytemamultiforme and Stevens-Johnson syndrome. Contribution of perforin-positive cell infiltration. **Arch Dermatol** 1997; 133: 845-849.
 26. Wehrli, P.; Viard, I.; Bullani, R.; Tschopp, J.; French, L.E.: Death receptors in cutaneous biology and disease. **J Invest Dermatol** 2000; 115: 141-148.
 27. Laguna, C.; Martín, B.; Torrijos, A.; García-Melgares, M.; Febrer, I.: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: experiencia clínica y revisión de la literatura especializada. **Actas Dermosifiliogr** 2006; 97: 177-185.
 28. Roujeau, J.C.: Treatment of severe drug eruptions. **J Dermatol** 1999; 26: 718-722.
 29. Criton, S.; Devi, K.; Srivedi, P.K.: Toxic epidermal necrolysis-a retrospective study. **Int J Dermatol** 1997; 36: 923-925.
 30. Pasricha, J.S.; Khaitan, B.K.; Shantharaman, R.; Mital, A.; Girdhar, M.: Toxic epidermal necrolysis. **Int J Dermatol** 1996; 35: 523-527.
 31. Revuz, J.E.; Roujeau, J.C.: Advance in toxic epidermal necrolysis. **Semin Cutan Med Surg** 1996; 15: 258-266.
 32. Cheriyan, S.; Patterson, R.; Greenberger, P.A.; Grammer, L.C.; Lattal, J.: The outcome of Stevens-Johnson syndrome treated with corticosteroids. **Allergy Proc** 1995; 16: 151-155.
 33. Prins, C.; Kardel, F.A.; Padilla, R.S.; Hunziker, T.; Chimenti, S.; Viard, I.; Mauri, D.N.; Flynn, K.; Trent, J.; Margolis, D.J.; Saurat, J.H.; French, L.E.; TEN-IVIG Study Group. Toxic epidermal necrolysis-intravenous immunoglobulin. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. **Arch Dermatol** 2003; 139: 26-32.
 34. Trent, J.; Kirsner, R.; Romanelli, P.; Kerdel, F.A.: Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN. **Arch Dermatol** 2003; 139: 39-43.