

# Necrólise epidérmica tóxica secundária ao uso de alopurinol: um relato de caso

## Toxic epidermal necrolysis secondary to the use of allopurinol: a case report

Felipe Junksztejn Lacerda<sup>1</sup>, Cristiane de Souza Marques Rocha<sup>2</sup>, Hamira Naiara Sousa Arruda<sup>3</sup>.

**Como citar esse artigo.** Lacerda FJ, Rocha CSM, Arruda HNS. Necrólise epidérmica tóxica secundária ao uso de alopurinol: um relato de caso. Rev de Saúde 2023;14(2):63-67.

### Resumo

A necrólise epidérmica tóxica é uma grave reação adversa cutânea com alta morbidade e mortalidade que consiste em uma necrose generalizada dos queratinócitos no contexto de uma ativação imune inapropriada em resposta a certas drogas ou seus metabólitos. Medicamentos são o gatilho mais comum para NET com uma relação de 80-95% dos casos, e as drogas mais frequentemente suspeitas são as penicilinas, sulfonamidas, anticonvulsivantes aromáticos, alopurinol, entre outras. O objetivo desse estudo foi apresentar um relato de caso de necrólise epidérmica tóxica desencadeada pelo uso de alopurinol. O relato foi sobre uma paciente que desenvolveu um quadro de NET após o uso de alopurinol, evoluindo com extensa área de necrose da epiderme. Ao término de um total de 20 dias de internação hospitalar a paciente obteve alta estável. A NET é uma emergência dermatológica e seu diagnóstico precoce, a suspensão imediata do fármaco suspeito e a instituição da terapia de suporte são as medidas mais importantes, visto que a evolução dos casos é muitas vezes rápida e fatal. O manejo adequado das lesões cutâneas e a prevenção de infecções secundárias comprovadamente melhoram o prognóstico desses pacientes. As terapias adjuvantes mais eficazes parecem ser o uso isolado de ciclosporina ou a combinação de corticoides com imunoglobulinas endovenosas.

**Palavras-chave:** Síndrome de Stevens-Johnson; Dermatologia; Hipersensibilidade; Fármacos.



### Abstract

Toxic epidermal necrolysis is a serious adverse skin reaction with high morbidity and mortality that consists of a generalized necrosis of keratinocytes in the context of inappropriate immune activation in response to certain drugs or their metabolites. Medications are the most common trigger for TEN with a ratio of 80-95% of cases, and the most frequently suspected drugs are penicillins, sulfonamides, aromatic anticonvulsants, allopurinol, among others. The aim of this study was to present a case report of toxic epidermal necrolysis triggered by the use of allopurinol. The report was about a patient who developed a condition of TEN after the use of allopurinol, evolving with an extensive area of necrosis of the epidermis. At the end of a total of 20 days of hospitalization, the patient was discharged stable. TEN is a dermatological emergency and its early diagnosis, immediate suspension of the suspected drug and institution of supportive therapy are the most important measures, since the evolution of cases is often rapid and fatal. Proper management of skin lesions and prevention of secondary infections have been shown to improve the prognosis of these patients. The most effective adjuvant therapies appear to be the use of cyclosporine alone or the combination of corticosteroids with intravenous immunoglobulins.

**Keywords:** Stevens-Johnson Syndrome; Dermatology; Hypersensitivity; Drugs.

### Introdução

A necrólise epidérmica tóxica (NET) é uma grave reação adversa cutânea com alta morbidade e mortalidade que consiste em uma necrose generalizada dos queratinócitos no contexto de uma ativação imune inapropriada em resposta a certas drogas ou seus metabólitos<sup>1,2,3</sup>. Por terem uma fisiopatologia parecida, a Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a NET provavelmente constituem espectros de uma mesma

doença, e sua classificação baseia-se na porcentagem de superfície corporal acometida (SCA). O termo SSJ é reservado para os casos com menos de 10% de SCA e o termo NET, para os casos mais graves com mais de 30% de SCA. Os casos intermediários, com 10-30% de SCA são referidos como *overlap* SSJ-NET<sup>4</sup>.

São escassos os dados brasileiros com relação a prevalência de NET. Ela ocorre em cerca de 2 a 3 pessoas por milhão/ano na Europa e nos Estados Unidos da América. Acomete pessoas de todas as

Afiliação dos autores:

<sup>1</sup>Discente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: lacerda.pp@hotmail.com ORCID: 0000-0001-7516-5051

<sup>2</sup>Docente do Curso de Medicina da Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: marquescrislv@yahoo.com.br ORCID: 0000-0003-1561-3144

<sup>3</sup>Médica Residente da Santa Casa de Misericórdia de Barra Mansa, Barra Mansa, Rio de Janeiro, Brasil. Email: hamiranaiara@gmail.com ORCID: 0000-0001-6003-2264

\* Email de correspondência: lacerda.pp@hotmail.com

Recebido em: 03/12/2022. Aceito em: 06/05/2023.

idades e raças, no entanto, é cerca de duas vezes mais comum em mulheres<sup>4,5</sup>. Medicamentos são o gatilho mais comum para NET com uma relação de 80-95% dos casos, e as drogas mais frequentemente suspeitas são as penicilinas, sulfonamidas, anticonvulsivantes aromáticos, alopurinol, entre outras. Outros gatilhos menos comuns são as infecções e neoplasias<sup>2,4,6</sup>.

A fisiopatologia é parcialmente conhecida. Acredita-se que sejam reações de hipersensibilidade do tipo IV em resposta a um medicamento ou infecção, mediadas por linfócitos T CD8+ que, em indivíduos com uma predisposição genética, causam uma necrose epidérmica disseminada devido à morte por apoptose dos queratinócitos. O histopatológico revela uma degeneração hidrópica da camada basal e extensa necrose eosinofílica da epiderme<sup>3,4,6</sup>.

As características clínicas, com exceção da SCA, são semelhantes na SSJ e na NET. O quadro cutâneo é precedido por uma fase prodromica de sintomas como febre, mal-estar, cefaleia, dor de garganta e tosse. Posteriormente surge um rash cutâneo como máculas eritematosas ou lesões-alvo atípicas, predominando na face e no tronco que evoluem para confluência. Ao longo dos dias as lesões cutâneas transformam-se em grandes bolhas flácidas, com sinal de Nikolsky positivo<sup>2,3</sup>. A grande maioria dos pacientes também desenvolve um acometimento grave das mucosas, com duas ou mais superfícies mucosas envolvidas. As lesões orais são mais comuns, apresentando mucosite e ulcerações quase que na totalidade dos casos. O envolvimento ocular pode estar presente em 39-61% dos casos, podendo causar úlcera de córnea e uveíte anterior. Além disso, ainda podem haver lesões na mucosa do trato gastrointestinal e urogenital<sup>1,4</sup>.

O diagnóstico baseia-se em parâmetros clínicos e quando a NET for clinicamente provável, a terapia apropriada deve ser instituída o mais precoce possível, mesmo que a confirmação histopatológica esteja pendente. Posteriormente uma biópsia pode ser feita para auxiliar no diagnóstico diferencial<sup>1,4</sup>. O estabelecimento do prognóstico é importante e pode auxiliar na conduta dos casos de NET. É avaliado segundo um escore de gravidade composto por 7 parâmetros chamado SCORTEN: idade > 40 anos, neoplasia, frequência cardíaca > 120 bpm, SCA > 10%, ureia > 28 mg/dl, glicose > 252 mg/dl, bicarbonato sérico > 20 mg/dl<sup>5</sup>.

Os cuidados de suporte são a base do tratamento da NET. O reconhecimento precoce do agente causal e a suspensão imediata do medicamento é uma das ações mais importantes a serem tomadas. O gerenciamento de fluidos, eletrólitos e da nutrição deve ser feito de acordo com a demanda dos pacientes, além do cuidado rigoroso com as lesões cutâneo-mucosas e oftalmológicas, visto que as principais complicações da fase aguda da doença são a sepse e a ceratoconjuntivite<sup>3,4,5</sup>.

O objetivo desse estudo foi apresentar um relato

de caso de necrólise epidérmica tóxica desencadeada pelo uso do alopurinol para ressaltar a importância do diagnóstico precoce desta condição e um subsequente manejo adequado do paciente, buscando assim reduzir a morbimortalidade da doença.

## Relato de Caso

C.L.M.C, sexo feminino, 59 anos, auxiliar de serviços gerais, portadora de hipertensão arterial sistêmica em uso de enalapril e hidroclorotiazida. Paciente foi em uma consulta de rotina na Unidade Básica de Saúde onde recebeu a prescrição de alopurinol 100mg para uma única tomada diária de um comprimido devido a níveis aumentados de ácido úrico em seus exames laboratoriais. Quatro dias após o início do tratamento com alopurinol iniciou um quadro de febre, calafrios, edema labial e odinofagia, quando fez uso de loratadina por conta própria, sem melhora dos sintomas. No dia seguinte surgiu um rash cutâneo eritematoso com lesões puntiformes não dolorosas em face, mucosa oral, parte superior do tórax, dorso e partes proximais dos braços, além de episódios de vômitos repetidos sem melhora com o uso de bromoprida. Três dias após o início do quadro cutâneo, as lesões dermatológicas já alcançavam o períneo e as regiões perianal e proximal da coxa, além disso, já apresentava uma ceratoconjuntivite bilateral, quando buscou auxílio médico em uma Unidade de Pronto Atendimento (UPA) e foi referenciada para um hospital terciário.

A paciente foi prontamente atendida no hospital. Ao exame físico já apresentava lesões cutâneas em mais de 30% da área de superfície corporal com sinal de Nikolsky positivo, quando foi feita a hipótese diagnóstica de necrólise epidérmica tóxica e a paciente foi internada. O alopurinol foi suspenso imediatamente e foram solicitados exames laboratoriais para estratificação prognóstica e parecer da oftalmologia. Além disso foi prescrito metilprednisolona e precaução de contato. O escore SCORTEN da admissão foi de 3 (59 anos; acometimento da epiderme > 30%; ureia 64 mg/dl). Aos exames laboratoriais apresentava uma proteína C-reativa de 78,2 mg/l. Restante do exame físico e dos exames laboratoriais sem alterações dignas de nota. Após parecer da oftalmologia foi prescrito colírio do tobramicina, colírio lubrificante e higiene ocular com soro fisiológico.

No segundo dia de internação hospitalar as lesões cutâneas já se tornavam confluentes e alcançavam as porções mais distais dos membros superiores e inferiores, além das palmas das mãos. Ademais, surgiram ulcerações na mucosa oral com sangramento e a ceratoconjuntivite bilateral se tornou purulenta. Manteve-se a precaução de contato e foi solicitada vaga na unidade de terapia intensiva (UTI).



Figura 1

Fonte. Autores, 2022.



Figura 2

Fonte. Autores, 2022.

Após três dias de internação em sala amarela foi transferida para UTI apresentando piora do quadro dermatológico com acometimento de novas áreas e erosões gotejantes serossanguinolentas nas áreas previamente acometidas. A paciente relatava ainda intensa odinofagia e dor importante nos olhos, vagina e ânus. Exames laboratoriais sem alterações hidroeletrólíticas ou sugestivas de processo infeccioso. Foi instituído tratamento de suporte intensivo com nutrição enteral, reposição hidroeletrólítica, analgesia, precaução de contato e higiene ocular com soro fisiológico. Manteve-se o uso de metilprednisolona, colírio de tobramicina, e colírio lubrificante.

Com o passar dos dias as lesões cutâneas pararam de progredir e foi iniciado o desbridamento da pele necrótica e colocação de curativos hidrocoloides. A paciente mantinha-se estável do ponto de vista hemodinâmico, respiratório e hidroeletrólítico. Após 10 dias de internação em UTI as lesões cutaneomucosas iniciaram o processo de cicatrização, o que permitiu a alta da unidade de terapia intensiva e a paciente foi transferida para enfermaria de clínica médica. Foi suspensa a pulsoterapia com metilprednisolona e prescrito prednisona 1 mg/kg/dia. Nesse momento a paciente já apresentava melhora da dor, o que permitiu o retorno da alimentação por via oral. Aos exames laboratoriais do dia da transferência apresentava redução da proteína C-reativa para 7,67 mg/L, sem sinais sugestivos de processo infeccioso e com estabilidade hidroeletrólítica.

Durante a internação na enfermaria a paciente manteve-se estável do ponto de vista hemodinâmico, respiratório, hidroeletrólítico e sem sinais de infecção secundária. Tinha uma melhora progressiva com cicatrização das lesões cutâneas, entretanto, ainda apresentava uma hiperemia conjuntival bilateral importante associada a fotofobia. Ao término de um total de vinte dias de internação hospitalar a paciente obteve alta estável, com as lesões cutaneomucosas em processo de cicatrização, mas apresentando ainda uma ceratoconjuntivite bilateral leve. Foi orientada a

realizar tratamento ambulatorial com oftalmologista para completa recuperação das lesões oculares.

## Discussão

A necrólise epidérmica tóxica aparece mais comumente entre 4 dias e 4 semanas após a exposição ao fármaco causador e geralmente há uma fase prodrômica inicial inespecífica. Nesse momento os pacientes podem fazer uso por conta própria ou receber prescrição de algum outro medicamento durante essa fase prodrômica, que é erroneamente implicado como o fármaco causador assim que as manifestações cutâneas aparecem<sup>7</sup>. É uma emergência dermatológica com morbidade e mortalidade significativas e seu diagnóstico imediato é fundamental para que sejam alcançados os melhores resultados prognósticos<sup>3,8</sup>.

Diversas dermatoses descamativas e vesicobolhosas fazem diagnóstico diferencial com a NET, mas o eritema multiforme major (EMM) é a principal. Os critérios para essa diferenciação são essencialmente clínicos. Na NET as lesões cutâneas em alvo são atípicas, que surgem inicialmente na face e no tronco com uma propagação centrífuga, sendo muito comum o acometimento das mucosas (a maioria dos casos apresenta um envolvimento de pelo menos duas superfícies mucosas)<sup>3,9</sup>. Já no EMM as lesões cutâneas em alvo são típicas (pápulas com centro escuro e 3 componentes concêntricos bem demarcados) que se concentram mais na face e nas extremidades, além de ser incomum o acometimento de mais de uma superfície mucosa<sup>9</sup>. No exame histopatológico os achados são necrose e liquefação dos queratinócitos, que podem ser idênticos no EMM, por isso exigem a diferenciação clínica<sup>10</sup>.

As lesões cutaneomucosas podem gerar graves complicações à curto e longo prazo. Na fase aguda da doença, 50 a 90% dos pacientes desenvolvem lesões oculares, além de outras complicações igualmente graves como sepse com disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, hemorragia gastrointestinal, hemorragia pulmonar, vulvovaginite e balanite erosiva. À longo prazo pode haver sequelas como cicatrizes na pele e na córnea, estenose esofagiana, aderências brônquicas e estenose uretral<sup>1,10,11</sup>.

## Terapia de Suporte

Os cuidados de suporte continuam sendo a base do tratamento da NET e devem incluir a pronta suspensão da droga causadora, transferência do paciente para um setor que tenha os recursos necessários com gestão multidisciplinar das comorbidades apresentadas, manejo adequado do equilíbrio hidroeletrólítico, das

vias aéreas, da nutrição e da temperatura corpórea. O tratamento das feridas, o controle da dor e a prevenção de infecção secundária também são essenciais <sup>3,11,12</sup>. O escore SCORTEN pode ser útil para determinar se a doença é grave o suficiente para exigir uma terapia intensiva especializada <sup>12</sup>.

A reposição volêmica deve ser cuidadosa e de acordo com a diurese do paciente, visando manter um débito urinário de 0,5 a 1 mL/Kg/h. Indivíduos com NET evoluem de forma similar a vítimas de queimadura, no entanto, suas demandas de reposição volêmica são cerca de dois terços menores. A dieta enteral deve ser prontamente estabelecida caso o paciente não consiga se alimentar através da via oral e a temperatura do ambiente deve ser controlada para evitar o gasto calórico excessivo <sup>3,12</sup>.

O manejo da dor deve ser individualizado de acordo com o nível de dor e as comorbidades do paciente. O paracetamol pode ser suficiente para a dor leve. Os opióides orais são úteis para controle da dor moderada e, nos casos de dor intensa, morfina ou fentanil podem ser administrados por via venosa <sup>11</sup>.

Com relação ao cuidado das lesões cutâneas, o papel do desbridamento cirúrgico continua controverso e as evidências atuais são a favor de uma abordagem mais conservadora, evitando o desbridamento cirúrgico e dando preferência para as estratégias anti-cisalhamento e utilização de curativos não aderentes. Durante a troca dos curativos recomenda-se uma limpeza gentil da ferida com água destilada ou clorexidina. A aplicação de um emoliente, como geleia de petrolato, melhora a função de barreira da pele, reduz a perda transcutânea de água e estimula a reepitelização <sup>3,11,12</sup>.

O desenvolvimento de infecção associada a sepsis continua a ser uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade em pacientes com NET. No entanto, a terapia profilática com antimicrobianos não é utilizada regularmente e não demonstrou melhorar o prognóstico desses indivíduos. Esse monitoramento consiste em uma avaliação clínica cuidadosa diária e em cuidados adequados com as feridas. Sinais como alteração do nível de consciência, hipotensão, redução do débito urinário, neutrofilia, aumento de pró-calcitonina, aumento de proteína C reativa e hemocultura positiva podem indicar processo infeccioso com necessidade de antibioticoterapia sistêmica <sup>3,11</sup>.

Mais da metade dos pacientes diagnosticados com NET desenvolvem lesões oculares. As formas de apresentação são variadas e podem ser desde uma conjuntivite aguda leve a uma úlcera de córnea pseudomembranosa <sup>12</sup>. Para evitar complicações como ceratite, neovascularização da córnea e sinéquias, os pacientes com NET devem ser acompanhados por um oftalmologista desde o início das manifestações clínicas da doença, mesmo que ainda não haja envolvimento ocular aparente <sup>11,13</sup>. Com relação ao manejo dessas lesões,

recomenda-se que todos os pacientes, independente do grau de acometimento ocular, devem receber aplicação tópica de lágrimas artificiais e corticoide. Se houver um acometimento mais importante, podem ser utilizadas combinações tópicas de corticoide com antibiótico. Para indivíduos com acometimento da conjuntiva bulbar ou formação de pseudomembranas, o transplante de membrana amniótica passa a ser uma opção terapêutica para reduzir as sequelas à longo prazo <sup>11,12,13</sup>.

O acometimento urogenital é comum e afeta mais de 70% dos pacientes com NET. Está associado a complicações crônicas como estenose uretral, aderências e dispareunia. Emolientes como petrolato e corticoides tópicos podem ser utilizados para proteger a mucosa inflamada, reduzir a formação de aderências e facilitar a cicatrização <sup>11,14</sup>. Nas mulheres, dispositivos intravaginais podem ser utilizados na fase aguda da doença para prevenção de aderências, além da supressão do ciclo menstrual que pode reduzir o risco de adenose vaginal e endometriose. Além disso, está indicado o uso de um cateter de Foley durante a fase de progressão da doença para evitar a estenose uretral <sup>11,15</sup>.

## Terapia Específica

Devido à raridade da doença, poucos estudos analisaram a eficácia de tratamentos adjuvantes específicos para NET. Como resultado, não existe um padrão estabelecido de cuidados relacionados ao tratamento farmacológico. Graças à natureza imunológica da doença, acredita-se que terapias imunossupressoras podem auxiliar no tratamento desses indivíduos, tendo atualmente na literatura relatos de caso e metanálises apresentando resultados positivos envolvendo o uso de corticoides, imunoglobulina humana endovenosa, ciclosporina, inibidores TNF-alfa e plasmaférese <sup>3,16</sup>.

A eficácia da terapia sistêmica pode depender do estágio da doença. Por exemplo, os imunossupressores na fase aguda são considerados adequados devido à “tempestade” de citocinas inflamatórias que acomete o indivíduo. Contudo, no período de pico da necrose e descolamento da epiderme, a terapia imunossupressora pode aumentar o risco de infecções secundárias e lentificar a reepitelização <sup>16</sup>.

Com relação ao uso de corticosteroides, que foi a terapia adjuvante de escolha no caso relatado, estudos recentes demonstraram que o uso a curto prazo (cerca de 3 dias) de altas doses de corticosteroides em pulsoterapia nos estágios iniciais da NET reduziu a mortalidade sem aumentar o risco de infecções para esses pacientes <sup>12,16</sup>.

Como terapia independente, a ciclosporina tem evidências mais robustas no que diz respeito a melhores resultados para NET entre os tratamentos adjuvantes. A ciclosporina é um inibidor da calcineurina que impede a ativação de células T e reduz a apoptose celular <sup>12</sup>.

Metanálises e estudos observacionais recentes relataram uma redução da mortalidade de pacientes com NET tratados com ciclosporina, além de ter reduzido o tempo de internação desses indivíduos<sup>16,17</sup>.

De acordo com metanálises atuais, ainda não há evidências suficientes que comprovem o benefício clínico do uso de imunoglobulina venosa humana, inibidores TNF-alfa e plasmaférese para o tratamento da NET. Os estudos que avaliaram a eficácia desses tratamentos utilizavam amostras pequenas e mais ensaios clínicos randomizados são necessários para fornecer evidências de alto nível que suportem a aplicação clínica dessas metodologias terapêuticas<sup>12,16,18,19,20</sup>.

## Conclusão

A NET é uma emergência dermatológica e seu diagnóstico precoce, a suspensão imediata do fármaco suspeito e a instituição da terapia de suporte são as medidas mais importantes, visto que a evolução dos casos é muitas vezes rápida e fatal. O manejo adequado das lesões cutâneas e a prevenção de infecções secundárias comprovadamente melhoram o prognóstico desses pacientes. As terapias adjuvantes mais eficazes parecem ser o uso isolado de ciclosporina ou a combinação de corticoides com imunoglobulinas endovenosas, pois obtiveram melhorias estatisticamente significativas na mortalidade desses indivíduos. Em última análise, mais estudos prospectivos são necessários para solidificar as diretrizes de tratamento de pacientes com NET.

## Referências

- 1 Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY, Cachafeiro L, Sánchez MS, Lorente JA. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017 Oct-Dec;29(4):499-508.
- 2 Bulisani AC, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva [Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in intensive care medicine]. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006 Sep;18(3):292-7.
- 3 Frantz R, Huang S, Are A, Motaparthy K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Aug 28;57(9):895.
- 4 Wong A, Malvestiti AA, Hafner MF. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review. *Rev Assoc Med Bras* 2016; 62(5):468-473.
- 5 Emerick MF, Rodrigues MM, Pedrosa DM, Novaes MR, Gottens LB. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em um hospital do Distrito Federal [Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a hospital in Distrito Federal]. *Rev Bras Enferm*. 2014 Nov-Dec;67(6):898-904. Portuguese.
- 6 Noe MH, Micheletti RG. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol*. 2020 Nov-Dec;38(6):607-612.
- 7 Wang F, Ma Z, Wu X, Liu L. Allopurinol-induced toxic epidermal necrolysis featuring almost 60% skin detachment. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun;98(25):e16078.

- 8 Lissia M, Mulas P, Bulla A, Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns*. 2010 Mar;36(2):152-63. doi: 10.1016/j.burns.2009.06.213.
- 9 Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - diagnosis and treatment. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020 Jun;18(6):547-553.
- 10 Abate MS, Battle LR, Emerson AN, Gardner JM, Shalin SC. Dermatologic Urgencies and Emergencies: What Every Pathologist Should Know. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Aug;143(8):919-942.
- 11 Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, Sun J, Markova A, Beachkofsky TM, et al. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1553-1567.
- 12 Coias, J.L., Abbas, L.F. & Cardones, A.R. Management of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: a Review and Update. *Curr Derm Rep* 8, 219–233 (2019).
- 13 Ueta M. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis with severe ocular complications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020 Mar;16(3):285-291.
- 14 Cabañas Weisz LM, Miguel Escuredo I, Ayestarán Soto JB, García Gutiérrez JJ. Toxic epidermal necrolysis (TEN): Acute complications and long-term sequelae management in a multidisciplinary follow-up. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2020 Feb;73(2):319-327.
- 15 O'Brien KF, Bradley SE, Mitchell CM, Cardis MA, Mauskar MM, Pasiaka HB. Vulvovaginal manifestations in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Prevention and treatment. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Aug;85(2):523-528.
- 16 Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Res*. 2020 Jun 16;9:F1000 Faculty Rev-612.
- 17 Ng QX, De Deyn MLZQ, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Yeo WS. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Inflamm Res*. 2018 Mar 28;11:135-142.
- 18 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 Dermatol*. 2017 Jun 1;153(6):514-522.
- 19 Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2012 Aug;167(2):424-32.
- 20 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. *J Dermatolog Treat*. 2020 Feb;31(1):66-73.