

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON SECUNDARIO A ALOPURINOL: PRESENTACIÓN DE UN CASO. HOSPITAL SANTO TOMÁS. SEPTIEMBRE 2005.

STEVENS-JOHNSON SYNDROME SECONDARY TO ALLOPURINOL: A CASE REPORT. SANTO TOMAS HOSPITAL. SEPTEMBER 2005.

José Isaac Latorraca*, Joel Moreno Ríos†, Yolanda Rivera*.

* Estudiantes del XII semestre de la carrera de doctor en medicina. Universidad de Panamá.

† Estudiante del X semestre de la carrera de doctor en medicina. Universidad de Panamá.

RESUMEN

El Síndrome de Stevens-Johnson es una entidad poco frecuente, con una incidencia mundial promedio de 1,2 - 6 casos por 1 000 000 habitantes. Causado debido a una reacción idiosincrática a la ingesta de determinados alimentos, infecciones o medicamentos.

Se presenta el caso de un paciente masculino de 46 años quien acude por cuadro clínico caracterizado por la aparición de lesiones eritematopapulosas, vesiculares y pustulosas en labios, cavidad oral, extremidades y glánde; seguido de fiebre, edema periorbitario, conjuntivitis purulenta y hemorragia conjuntival; el cuadro se desarrolla 24 horas después de la ingesta de alopurinol, prescrito por cuadro gotoso de primer dedo del pie derecho. Se realizan interconsultas a dermatología y oftalmología, que confirman la extensión de la lesión en el paciente del 10 % de la epidermis, y la presencia de simbléfaros bilaterales. Se le diagnostica Síndrome de Stevens-Johnson,

Palabras claves: Síndrome de Stevens-Johnson, alopurinol, reacción adversa, lesión subepidérmica

ABSTRACT

Stevens-Johnson's syndrome is a little frequent pathology, with a worldwide incidence average of 1,2 - 6 cases by 1 000 000 inhabitants, like idiosyncratic reaction to the ingestion of determined food, infections or medicines.

We are presenting a 46 years old male patient who goes by clinical picture characterized by the appearance of papuloerythematous, vesicular and pustules injuries in lips, oral cavity, extremities and glánde; followed by fever, periorbital edema, purulent conjunctivitis and conjunctival hemorrhage; the picture is developed 24 hours after the ingestion of Alopurinol, prescribed by gout picture of first right toe. No other antecedent of importance. Dermatology and ophthalmology confirm the extension of the injury in the patient of 10 %, and the presence of bilateral symblepharon. Diagnosis of Stevens-Johnson's syndrome is made to him.

Key words: Stevens-Johnson's syndrome, allopurinol, adverse reaction, subepidermic injury

INTRODUCCIÓN

Se denomina Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), a una enfermedad inflamatoria aguda de la piel, caracterizada por toxicidad y compromiso de dos o más superficies mucosas (oral y conjuntival con frecuencia), causada en la mayoría de los casos por fármacos.¹ Histológicamente presenta un patrón inflamatorio, con infiltrado liquenoide y necrosis de queratinocitos basales. La incidencia estimada fue de 1,2 - 6 por millón por año.² En reportes se ha encontrado que el alopurinol representa un 10 % de los casos, del 60 % que representan los fármacos causantes de dicho síndrome.² En Panamá según los reportes de Farmacovigilancia el alopurinol representa un 1 % de los fármacos que están implicados en una reacción medicamentosa, siendo ésta poco común en nuestro medio.³ La epidermis sufre una reacción

citotóxica en la que el fármaco o alguno de sus metabolitos se unen a las proteínas de la membrana de los queratinocitos, convirtiéndolos en blanco del ataque celular, donde la apoptosis parece ser el mecanismo por el que las células citotóxicas inducen la muerte celular epidérmica en el SSJ.⁴

ENFERMEDAD ACTUAL

Paciente masculino de 46 años, procedente de Veraguas, residente en Villa Lucre, quien ingresa el día 11 de septiembre de 2005 al Hospital Santo Tomás, por cuadro de tres días de evolución caracterizado por aparición en región deltoidea de lesiones eritematopapulosas, vesiculares y pustulosas, las cuales fueron propagándose hasta las manos; en miembros inferiores aparecen las mismas lesiones en los muslos para luego ir descendiendo hasta los pies, por último las lesiones aparecen

en el tronco. El día anterior a su ingreso, presentó edema periorbitario bilateral, fiebre no graduada, odinofagia y cefaleas universales intensas; simultáneamente presentó las mismas lesiones en cavidad oral y labios, junto con una conjuntivitis purulenta, hemorragia conjuntival y múltiples lesiones en la mucosa genital.

Veinticuatro horas antes del cuadro, el paciente refiere haber iniciado tratamiento para gota con alopurinol, Tylenol® y diclofenaco, ya que presentaba un cuadro de dolor, edema y sensación de aumento de volumen en el primer dedo del pie derecho asociado a hiperuricemia.

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS

Psoriasis diagnosticada hace más o menos cinco años. Hipertensión arterial diagnosticada más o menos un año sin tratamiento ni control. Niega hospitalizaciones, cirugías, transfusiones y alergias.



FIGURA 1. Edema periorbitario, hemorragia conjuntival y conjuntivitis purulenta bilateral.



FIGURA 2. Vesículas pustulosas con secreción purulenta en labio superior e inferior.

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Padre murió de cáncer laríngeo. Niega otro antecedente heredofamiliar.

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS

Heterosexual. Etilismo social, los fines de semana aproximadamente 5 tragos / cervezas. Niega tabaquismo, drogas.

MEDICAMENTOS

Refiere tomar episódicamente Tylenol® para cefaleas, a dosis de 500mg; diclofenaco sódico para mialgias, a dosis de 50mg. Ambos medicamentos son bien tolerados. Alopurinol, del cual no recuerda la dosis, 24 horas antes del cuadro de ingreso.

INTERROGATORIO POR APARATO Y SISTEMAS

Sin datos relevantes para el caso.

EXAMEN FÍSICO

Al examen físico presentó presión arterial 135/85 mmHg, frecuencia cardiaca de 85 cpm, pulso de 85 cpm, frecuencia respiratoria de 20 cpm y temperatura de 38.2 °C.

Paciente conciente, orientado, cooperador, en mal estado general.

Piel: Presentó lesiones eritematopapulosas, con vesículas y pústulas en región del dorso de la nariz y área malar en cara, igualmente en área torácica y abdominal. En miembros superiores abarcaba desde la región deltoidea hasta dorso y palma de las manos; en miembros inferiores desde el muslo hasta planta y dorso de los pies. Se encontraron lesiones iguales a nivel lumbar y en el glande. En la región lumbar además presentó placas psoriásicas. Signo de Nikolsky negativo

Cabeza: Normocéfalo, no se observan deformidades.

Ojos: Presentó edema periorbitario bilateral, hemorragia conjuntival, conjuntivitis purulenta bilateral.

Boca: Labios con vesículas pustulosas con secreciones purulentas tanto en labio superior como inferior, cavidad oral con mucocitis severa y secreción purulenta.



FIGURA 3. Mucocitis severa en paladar duro de cavidad oral.



FIGURA 4. Lesiones eritematopapulosas, vesiculares y pustulosas en tronco.

Oído: conducto auditivo externo permeable, sin lesiones ni deformidades, membrana timpánica conservada. Sin secreciones.

Nariz: tabique central, narinas permeables. Se observaron lesiones eritematopapulares y vesículas en el vestibulo nasal. Sin secreciones.

Cuello: Flexible, cilíndrico sin ingurgitación yugular. Sin masas ni adenopatías.

Tórax: Simétrico, sin tirajes, buena entrada y salida de aire sin ruidos respiratorios agregados.

Corazón: Ruidos cardiacos rítmicos, sin soplos ni galopes.

Abdomen: plano, blando, depresible, sin dolor a la palpación, no se palparon masas ni visceromegalias, ruidos hidroaéreos presentes y normales.

Extremidades: Sin edema, ni deformidades.

Neurológicos: Conservado.

EXÁMENES DE LABORATORIOS

El paciente cursó durante su hospitalización con una ligera leucocitosis de 11,701/uL, eosinofilia de 4,3 %, linfopenia de 13,4 % que mejoró el decimosegundo día intrahospitalario a 33,4 %. Albúmina de 3 g/dL en primeros días de ingreso, cursando con albuminuria de 1+, normalizándose el octavo día intrahospitalario. Examen de heces negativo. El resto de los laboratorios dentro de los límites normales.

EXÁMENES DE GABINETE E INFORMES DE PATOLOGÍA

Electrocardiograma sin cambios relevantes, radiografía de tórax sin alteraciones. No se le realizaron biopsias.

EVOLUCIÓN E INTERCONSULTAS PERTINENTES

Se obtuvo al tercer día intrahospitalario el resultado de un hemocultivo positivo por estafilococo coagulasa positivo, asociado a una ligera linfocitosis y linfopenia que mejoró para el decimosegundo día intrahospitalario. Presentó una mejoría progresiva con cambios visibles para el séptimo día intrahospitalario. Se realizó una interconsulta a los servicios de dermatología y oftalmología.

Tabla N°1. Laboratorios realizados al paciente por día de estancia hospitalaria. Hospital Santo Tomás. Septiembre 2005.

	2 ^{do} día intrahospitalario	5 ^{to} día intrahospitalario	7 ^{mo} día intrahospitalario	8 ^{vo} día intrahospitalario	12 ^{do} día intrahospitalario
WBC (/mm ³)	11,71	7,5	-	9,3	10,1
Ne (%)	72	70	-	76,9	59,5
Ly (%)	13,4	16	-	12,9	33,4
Mo (%)	10,0	9,5	-	8,5	5,2
Eo (%)	4,3	4,0	-	0,4	1,1
Ba (%)	0,3	0,5	-	0,3	0,5
# Ne	8,4	-	-	-	6,0
# Ly	1,6	-	-	-	3,4
# Mo	1,2	-	-	-	0,5
# Eo	0,5	-	-	-	0,1
# Ba	0,1	-	-	-	0,1
RBC (/mm ³)	4,66	-	-	-	4,79
HGB (g/dL)	13,8	13,8	-	14,2	14,0
HCT (%)	40,8	-	-	-	42,5
MLV (fl)	86,4	-	-	-	88,7
MLH (pg)	29,4	-	-	-	29,1
RDW	13,0	-	-	-	13,2
PLT (/mm ³)	267	-	-	-	506
Glc (mg/dL)	-	-	-	103	-
Mg ⁺⁺ (mmol/L)	-	-	-	2,4	-
P (mmol/L)	-	-	-	3,1	-
Albúmina (g/dL)	3,0	-	-	3,5	-
Na ⁺ (mmol/L)	-	-	134,8	-	-
K ⁻ (mmol/L)	-	-	4,24	-	-
Cl ⁻ (mmol/L)	-	-	98,0	-	-
CO ₂ (mmHg)	-	-	27,9	-	-
Ca ^{**} (mmol/L)	-	-	9,3	-	-

Fuente: Hoja de Laboratorio del Expediente Clínico. Hospital Santo Tomás.

Dermatología confirmó que la extensión de la lesión en el paciente fue de un 10 % de la epidermis. Oftalmología evaluó la agudeza visual y la extensión de la lesión en la mucosa del globo ocular, la cual confirmó la presencia de adherencias bilaterales entre el párpado y el globo ocular (simbléfaros). Se le dio egreso al paciente por su evolución satisfactoria, el decimoquinto día intrahospitalario con referencia para la consulta externa de dermatología.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre el diagnóstico diferencial tenemos principalmente el eritema multiforme mayor (EMM) que se caracteriza por placas en diana típicas las cuales son menores de tres centímetros, con más de tres anillos concéntricos bien definidos y presenta una extensión menor al 10 % de daño epidérmico, comúnmente son localizadas principalmente en las extremidades. No se asocia a infecciones por VIH, cáncer o enfermedades del colágeno, y la exposición a drogas sólo representa el 5 % de la

etiología en contraste con el 48 % del SSJ.⁵ La necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell, se caracteriza por lesiones maculares ampollas atípicas, con un daño epidérmico mayor o igual al 30 %, generalizadas y con una mortalidad más alta. Algunos consideran a la NET y al SSJ variantes en severidad de una misma enfermedad inducida por drogas e incluso proponen denominaciones unificadoras.⁵ Entre otros diagnósticos diferenciales se encuentra el pénfigo ampolloso, eritrodermia, dermatosis por IgA, pénfigo vulgar, quemaduras térmicas, síndrome de piel escaldada por estafilococo, enfermedad de Lyme y pustulosis exantemática aguda generalizada.⁶

TRATAMIENTO

El paciente fue tratado inicialmente con gammaglobulina humana, una ampolla de 5g IV cada seis horas. En las lesiones de la piel fue tratado con: fusidato de sodio en crema, una aplicación dos veces al día; hidrocortisona en crema al 1 %;

permanganato de potasio 1/5000 aplicado en compresas tres veces al día por 15 minutos en cuello y genitales; agua más clindamicina en pasta para aplicar después del permanganato de potasio. En la cavidad oral fue tratado con xilocaína en gel al 1 % y enjuague oral de hidróxido de magnesio y aluminio con difenhidramina. Mucosa ocular se trató con: Tobramicina tres gotas en cada ojo cada dos horas. Enalapril 20 mg una vez al día. Difenhidramina 25 mg IV cada ocho horas.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA Y DISCUSIÓN

La descripción original data de 1922, cuando Stevens y Johnson describieron los casos de dos niños con fiebre, estomatitis, conjuntivitis y una erupción cutánea diseminada compuesta por máculas parduscas y purpúricas.⁷

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en el período comprendido entre enero de 1997 y mayo de 2004, se recibieron 35 reportes de necrólisis epidérmica tóxica y 111 reportes de síndrome de Stevens-Johnson. De estos 10 % se debieron al alopurinol.² En Panamá según los reportes de farmacovigilancia el alopurinol representa un 1% de los fármacos que están implicados en una reacción medicamentosa según reporte entre los años 1998 – 2005.³

El SSJ es esencialmente inducido por drogas. Los estudios realizados sobre el uso de medicamentos, señalan principalmente a las sulfonamidas, agentes anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos y alopurinol como las agentes causantes del SSJ.⁸

Un estudio realizado en Taiwán demostró la relación entre esta condición y el uso de carbamazepina [OR=33,0; IC (95 %) 4,3-255,6], fenitoína [OR=9,6; IC (95 %) 2,0-46,6] y alopurinol [OR=18,0; IC (95 %) 2,2-149,5].⁹

En un estudio de casos y controles realizado en 1995 en varios países europeos, se encontró asociación significativa entre el SSJ y la ingesta de alopurinol [multivarianza OR= 5,5; IC (95 %) 2,0-15].⁸

La apoptosis parece ser el mecanismo por el que las células citotóxicas inducen la muerte celular epidérmica en el SSJ. En la piel normal se observa un pequeño porcentaje de células apoptóticas en

las capas más altas del estrato espinoso, participando en el proceso fisiológico de formación de la capa córnea.⁴

Se debe realizar un diagnóstico temprano, determinando la etiología y descartando todos los posibles fármacos causantes. Determinada la causa, el tratamiento debe realizarse rápidamente. La morbilidad y la mortalidad se incrementa si el fármaco asociado se descarta en forma tardía. Se debe iniciar terapia de reemplazo de fluidos intravenosos utilizando soluciones de macromoléculas o salina.¹⁰

El tratamiento de estos enfermos cuando presentan lesiones extensas debe realizarse en unidades especializadas. En particular debe evitarse el empleo de vendajes adhesivos por el daño y dolor que se produce al despegarlos. Los principios de la terapéutica son similares a los de los pacientes quemados.¹¹ El paciente debe ser transferido a una unidad de cuidado intensivo o centro de quemados. El traslado temprano disminuye el riesgo de infección, mortalidad y días de hospitalización.^{12,13} Se debe realizar un monitoreo de la función respiratoria, hemodinámica y nivel de conciencia. Control diario con hemograma, electrolitos en suero y orina, urea y creatinina, glicemia, glucosuria y fosforemia.

La nutrición enteral temprana y continua disminuye los riesgos de úlceras de estrés, reduce la translocación bacteriana y la infección enterogénica, y permite la omisión temprana de líneas venosas.¹⁴

Varias revisiones han publicado sobre la suplementación oral e intravenosa en unidades de quemado: la oxandrolona y el factor de crecimiento humano son efectivas para disminuir el hipercatabolismo y la pérdida de nitrógeno; la suplementación con ornitina alfa-cetoglutarato es efectiva para reducir el tiempo de cicatrización de heridas; dosis altas de ácido ascórbico (66 mg/kg/hora) durante veinticuatro horas reduce el volumen de los requerimientos de fluidos.¹⁵⁻¹⁸ La utilidad de estos tratamientos no está establecido en el SSJ y puede ser menor que en los casos de quemaduras debido a la corta duración del daño dérmico.

La prevención de las secuelas oculares requiere evaluación diaria por un oftalmólogo. Gotas oftálmicas, salina fisiológica, o antibióticos de ser necesarios, son administrados cada dos horas y

las sinequias rompen con un instrumento romo. La utilización de lentes de contacto permeables a gas reduce la fotofobia y las molestias, mejoran la agudeza visual y curan los defectos epiteliales corneales en la mitad de los pacientes.¹⁹

La utilización de corticoides constituye un debate. Estas drogas se utilizan de rutina en ciertos centros, mientras otros investigadores consideran que corticoides sistémicos prolongan la cicatrización de las heridas, incrementa el riesgo de infección, enmascara signos tempranos de sepsis, sangrado gastrointestinal severo e incrementa la mortalidad. En dos estudios retrospectivos, no se encontró diferencia en las tasas de mortalidad o complicaciones infecciosas en pacientes que recibieron esteroides antes o después de ser referidos.^{20,21} En otro estudio retrospectivo, un análisis multivariado de factores pronósticos demostró que la terapia con corticoesteroides era un factor independiente para el incremento de la mortalidad.²²

La literatura muestra que la infusión intravenosa de inmunoglobulinas, por su acción antiapoptótica demostrada *in vitro*, podría bloquear la evolución del SSJ. También se ha descrito su administración en una serie de 10 casos de NET en los que no hubo mortalidad aunque es probable que estos pacientes fueran casos de buen pronóstico.²³

La plasmaféresis ha demostrado beneficio para el tratamiento para el SSJ. De acuerdo a un estudio, el recambio de plasma no produce diferencias significativas en la mortalidad, estadía hospitalaria, o tiempo de rehospitalización.²⁴

La ciclofosfamida, por su supuesta actividad sobre los linfocitos T citotóxicos, podría ser beneficiosa en la NET-SSJ, sin embargo no se ha demostrado su eficacia clínica. Se han administrado a algunos pacientes dosis altas de ciclofosfamida, describiendo los autores una detención en el progreso de la enfermedad.²⁵

El pronóstico se realiza con la Puntaje de SCORTEN, que determina una serie de variables y las usará como factores de riesgo pronósticos para la muerte. Las variables son: edad mayor de cuarenta años, malignidades, frecuencia cardíaca mayor de ciento veinte ciclos por minuto, porcentaje inicial de daño epidérmico mayor del diez por ciento, nitrógeno de

urea mayor de diez moles por litro, glucosa sérica mayor de catorce moles por litro, bicarbonato menor de veinte milimoles por litro. Las tasas de mortalidad son las siguientes: SCORTEN 0-1: 3,2 %, SCORTEN 2: 12,1 %, SCORTEN 3: 35,3 %, SCORTEN 4: 58,3 %, SCORTEN 5: 90 %.²⁶

La mortalidad general es menor del 5 %.² La principal causa de muerte en estos pacientes es la sepsis.

No hay pruebas de laboratorio específicas para el SSJ. Se encuentran frecuentemente las siguientes anomalías: linfopenia presente en 90 % de los pacientes la cual se piensa es el resultado de una depleción de linfocitos CD4; neutropenia presente en 30 % de los pacientes y es indicativo de mal pronóstico; velocidad de eritrosedimentación elevada, lo que es un hallazgo irrelevante; niveles de aminotransferasas elevadas. Otros estudios son inmunofluorescencia directa puede identificar una alternativa diagnóstica. Se debe obtener una biopsia de las lesiones cutáneas para confirmar o excluir la presencia de otros desórdenes.⁶

RECONOCIMIENTOS

A los médicos residentes del servicio de dermatología del Hospital Santo Tomás, Dr. Tiberio Rodríguez y la Dra. Michelle Quelquejeu, por brindarnos su ayuda y cooperación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Berger T. Skin, Hair, & Nails. In: Tierney L, McPhee S, Papadakis M, editors. Current Medical Diagnosis & Treatment. USA: McGraw-Hill/Appleton & Lange; 2005. p.105.
- World Health Organization. WHO Drug Information. WHO Drug Information. [serial on the internet] 2004 [cited 2005 Sep 23] Vol 18, No. 3.[about 2 p.] Available from: http://whqlibdoc.who.int/druginfo/18_3_2004.pdf
- Estadística de Reacción adversas medicamentosas según Año, CNFV, 1998- 2005. Ministerio de Salud. República de Panamá.
- Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, Roujeau JC. Apoptosis as a mechanism of keratinocytedeath in toxic epidermal necrolysis. Br J Dermatol.1996;134:710-4.
- Auquier-Dunant A, Mochenhaupt 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. Arch Dermatol. 2002;138:1019-24.
- Revis JR, Don R. Erythema Multiforme (Stevens-Johnson

- Syndrome). eMedicine [serial on the internet]. June 13, 2005 [cited 2005 Sep 24]. [about 13 p.]. Available from: <http://www.emedicine.com/MED/topic727.htm>
7. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and opthalmia. Report of two cases in children. *Am J Dis Child.* 1922;24:526-33.
 8. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern R, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1600-7.
 9. Lin MS, Dai YS, Pwu RF, Chen YH, Chang NC. Risk estimates for drugs suspected of being associated with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. *Internal Medicine Journal.* 2005;35:188-90.
 10. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000;136:323-27.
 11. Monafa WW. Current concepts: initial management of burns. *N Engl J Med.* 1996;335:1581-6.
 12. Murphy JT, Purdue GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 1997;18:417-20.
 13. McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:1018-22.
 14. Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao, GX. Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. *Burns.* 2001;27:145-9
 15. Demling RH, Orgill DP. The anticatabolic and wound healing effects of the testosterone analog oxandrolone after severe bum injury. *J Crit Care.* 2000;15:12-7.
 16. Demling RH. Comparison of the anabolic effects and complications of human growth hormone and the testosterone analog, oxandrolone, after severe burn injury. *Burns.* 1999;25:215-21.
 17. Coudray-Lucas C, Le Bever H, Cynober L, De Bandt JP, Carsin H. Ornithine alphaketoglutarate improves wound healing in severe bum patients: a prospective randomized double-blind trial versus isonitrogenous controls. *Crit Care Med.* 2000;28:1772-6.
 18. Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, Yukioka T, Matsuda H, Shimazaki S. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: a randomized, prospective study. *Arch Surg.* 2000;135:326-33.
 19. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, Rosenthal P, Baltatzis S, Foster CS. Gaspermeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease. *Am J Ophthalmol.* 2000;130:25-32.
 20. Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgersen RB. Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn Care Rehabil.* 1997;18:520-4.
 21. Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil.* 2000;21:199-204.
 22. Kelemen JJ, Cioffii WG, McManus WF, Mason ADJ, Pruitt BAJ. Bum center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg.* 1995;180:273-8.
 23. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;282:490-3.
 24. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, Sjoberg F. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med.* 1999;25:1307-10.
 25. Frangogiannis NC, Boridy I, Mazhar M, Mathews R, Gangopadhyay S, Cate T. Cyclophosphamide in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *South Med J.* 1996;89:1001-3.
 26. 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;115:149-53. by, D.W., Lazar, T. Erythema multiforme exudativum major (Stevens- Johnson syndrome). *Lancet.* 1951; i: 1091-5.