

Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Sylvia Aide Martínez-Cabriales, Minerva Gómez-Flores y Jorge Ocampo-Candiani*

Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, N.L., México

Resumen

El SSJ y la NET son enfermedades cutáneas severas con una alta morbilidad y mortalidad. Forman parte de un espectro de dermatitis reaccional y se distinguen por la extensión de piel afectada. La mayoría de los casos son consecuencia de la ingesta de medicamentos, pero la fisiopatología no está bien dilucidada. Se considera que en su patogénesis intervienen la granulinsina, la vía de señalización del Fas y numerosas citocinas proinflamatorias. El diagnóstico requiere una correlación clinicohistopatológica y el tratamiento, la suspensión temprana del fármaco causal, junto con un tratamiento de soporte. En el presente artículo se revisan actualidades en la patogénesis, el diagnóstico y el tratamiento de estas enfermedades.

PALABRAS CLAVE: Farmacodermia. Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólisis epidérmica tóxica. Antifactor de necrosis tumoral.

Abstract

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are life-threatening conditions associated with significant morbidity and mortality. They are considered to be part of a spectrum of cutaneous drug reactions, differing only by their extent of skin detachment due to keratinocyte apoptosis. Drugs are assumed as the main cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in most cases. The pathophysiology is incompletely understood; however, current pathogenic models involve Fas ligand, granulysin, and cytokines. Diagnosis relies mainly on clinical signs together with the histological analysis, and treatment requires early cessation of the causative drug and supportive care. Of these conditions, herein we will review the advances in clinical, pathogenesis, and management. (Gac Med Mex. 2015;151:777-87)

Corresponding author: Jorge Ocampo Candiani, E-mail: jocampo2000@yahoo.com.mx

KEY WORDS: Stevens-Johnson syndrome. Toxic epidermal necrolysis. Granulysin. Anti-TNF.

Introducción

La piel es uno de los órganos blanco más afectados por las reacciones adversas a medicamentos, con una

incidencia aproximada del 19% de los pacientes hospitalizados. El 2-5% de las reacciones cutáneas adversas a fármacos se consideran severas (*Severe Cutaneous Adverse Reactions* [SCAR])¹. La Organización

Correspondencia:

*Jorge Ocampo-Candiani
Departamento de Dermatología
Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González
Av. Madero y Gonzalitos, s/n
Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México
E-mail: jocampo2000@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 29-08-2014

Fecha de aceptación: 22-09-2014

Tabla 1. Características clínicas e inmunohistoquímicas claves del SSJ y la NET

	EMM	SSJ	SSJ/NET	NET
Morfología	Lesiones en blanco típicas (3 anillos)	Lesiones en blanco atípicas (2 anillos/ ampollas). Dermatitis maculopapular evanescente. Ampollas y denudación epidérmica en < 10% de superficie corporal	Ampollas y pérdida epidérmica en el 10-30% de superficie corporal	Ampollas y pérdida epidérmica en el > 30% de superficie corporal
Topografía	Cara y extremidades	Predomina en el tronco	Tronco, cara y extremidades	Tronco, cara y extremidades
Mucosas	Presente. Menor al 10% de superficie corporal	Presente	Presente	Presente
CD4	Patrón de interfaz intenso	Patrón difuso	Patrón difuso	Patrón difuso
CD8	Leve	Intenso	Intenso	Intenso
CD56	Leve	Intenso	Intenso	Intenso
CD68	Leve	Intenso	Intenso	Intenso
CD1a	Normal	Ausente	Ausente	Ausente
Granulosisina	Leve y difuso	Patrón epidérmico intenso y ampolla	Difuso en área de necrosis	Difuso en área de necrosis
Foxp3	Patrón intenso en epidermis y dermis	Leve	Leve	Leve

Adaptado de Auquier-Dunant, et al.⁶²

Mundial de la Salud (OMS) define como reacción medicamentosa severa toda aquella que requiera la hospitalización o prolongación de una estancia hospitalaria preexistente, que ocasione una discapacidad persistente o significativa, que amenace la vida o cause la muerte². Las farmacodermias de esta categoría son el SSJ, la NET, el síndrome de hipersensibilidad por fármacos (DRESS) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP)^{3,4}.

Historia

En 1922, Stevens y Johnson describieron dos casos de niños con fiebre, estomatitis severa, afección ocular grave y erupción cutánea diseminada con máculas eritematosas, a veces con un centro necrótico, y se reconocieron con el nombre de SSJ⁵.

En 1956, A. Lyell describió cuatro pacientes con una erupción con lesiones de aspecto escaldado que llamó NET, debido a que creía que los síntomas sistémicos del paciente eran causados por una toxina. Posteriormente identificó la asociación entre la mayor frecuencia

de estos casos con el uso de medicamentos, principalmente sulfonamidas, pirazonas y antiepilépticos. Utilizó el término *necrósis* para nombrar la necrosis observada a nivel histopatológico de la epidermis⁶.

Actualmente se acepta que el SSJ y la NET forman parte de un espectro de reacciones adversas a medicamentos y se diferencian por la extensión de piel afectada. Si bien se llegó a considerar como sinónimos el SSJ y el eritema multiforme mayor (EMM), actualmente se considera que se trata de dos enfermedades clínica y etiológicamente diferentes. El EMM es causado principalmente por el virus herpes simple (VHS) y su pronóstico es mejor que el del SSJ (Tabla 1)⁷.

Epidemiología

La incidencia anual del SSJ es de 1.2-6 casos por millón de habitantes y la de la NET, de 0.4-2 casos por millón de habitantes⁸, incidencia que aumenta con la edad. En ciertos grupos étnicos hay una mayor predisposición genética para desarrollar estos eventos adversos.

La mortalidad en el SSJ es del 5% y en la NET, del 30-50%⁹. Los medicamentos son los responsables del 80% de los casos de NET y del 50% de los de SSJ. Otras causas asociadas son las reacciones de hipersensibilidad por agentes de contraste e infecciones; también se han descrito casos de SSJ y NET por *Mycoplasma pneumoniae*, citomegalovirus y dengue^{10,11}.

El alopurinol y la carbamacepina son los agentes causales más frecuentes de SSJ y NET, pero las penicilinas y cefalosporinas también se han implicado^{12,13}; los agentes causales varían según las tendencias de prescripción¹³. Recientemente se han descrito más de 100 fármacos asociados, como los antiinflamatorios no esteroideos, las sulfonamidas, las aminopenicilinas, los antirretrovirales, los antiepilépticos como la fenitoína, la lamotrigina y los barbitúricos, entre otros^{14,15}. Los medicamentos con una vida media más larga tienen mayor riesgo de desencadenar este tipo de reacciones adversas. Algunos pacientes tratados con fenitoína y radioterapia al cerebro desarrollan EM, en el síndrome conocido como *erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy* (EMPACT)^{14,16}.

Patogénesis

Ciertos grupos de pacientes son más susceptibles de presentar estas reacciones adversas severas a fármacos debido a su predisposición genética¹⁷. La incidencia es mayor en el género femenino, a mayor edad, por consumo de múltiples fármacos y en estado de inmunosupresión¹⁸⁻²⁰.

Se considera que existen tres mecanismos patogénicos causantes de las reacciones medicamentosas por fármacos: mecanismos inmunológicos, no inmunológicos e idiosincráticos. En los no inmunológicos se incluyen los efectos adversos del medicamento (por ejemplo, mucositis por agentes quimioterapéuticos), los efectos acumulativos (por ejemplo, toxicidad hepática por metotrexato), el efecto por toxicidad retardada, las interacciones medicamentosas y las alteraciones en el metabolismo del fármaco. Se considera que el mecanismo idiosincrático es el resultado de la combinación de un componente inmunológico y la genética del individuo (por ejemplo, síndrome de DRESS y NET). En el caso del SSJ y la NET, el mecanismo causal es de tipo inmune adaptativo por una respuesta de hipersensibilidad retardada IV según la clasificación de Gell y Coombs²¹.

El aspecto genético juega un papel fundamental en la fisiopatología de la NET. La evidencia indica que los

pacientes con NET expresan el HLA-B12; recientemente se ha descrito una predisposición genética en la población china al alopurinol con el HLA-B en el alelo 5801 y a la carbamacepina con el HLA-B1502²². Otro estudio ha demostrado que la presencia del HLA-DQB1 0601 se asocia a complicaciones oculares en los pacientes con SSJ.

El mecanismo inmunológico causal del SSJ y la NET es una respuesta celular retardada que conlleva la apoptosis de los queratinocitos. Se han propuesto dos teorías como mecanismo de acción. La primera consiste en la vía de señalización FAS-FASL (Fas ligando), que produce la activación de la caspasa 8, lo que induce la apoptosis de los queratinocitos^{23,24}. Otras citocinas y sustancias implicadas en esta patogenia son el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el interferón γ , la interleucina 8 y el óxido nítrico, que están presentes en las lesiones epidérmicas y algunas tienen la capacidad de unirse a receptores que inducirán apoptosis²⁵.

La segunda teoría, de mayor aceptación, sostiene que la apoptosis celular es causada por linfocitos T citotóxicos (CD8) y células *natural killer* (NK) (CD56) de forma posterior a su activación por el fármaco²⁶. La activación celular de linfocitos T CD8 y NK es posterior a la unión del fármaco con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC I) y al receptor de célula T²⁷. Otra teoría es que el medicamento se convierte en inmunogénico tras su unión con un péptido estimulando al sistema inmune.

La apoptosis de queratinocitos es causada por una proteína citolítica de 15 kDa llamada granulinsina que se encuentra en los gránulos de los linfocitos T CD8 y NK junto con la perforina y la granzima B. Estas moléculas se encuentran elevadas en las ampollas de la NET, pero no son capaces de causar por sí solas la lesión de esta enfermedad²⁸. La granulinsina es secretada por exocitosis junto con una perforina, la cual le permite entrar en el queratinocito y causar la muerte celular mediante un daño a la membrana celular y la alteración del potencial transmembrana mitocondrial²⁹.

Manifestaciones clínicas

La afección cutánea se presenta a los 7-21 días de inicio del fármaco si se trata de la primera exposición; en casos subsecuentes el tiempo de inicio de las lesiones cutáneas tras la ingesta de medicamentos llega a ser de horas³⁰. El cuadro clínico empieza con un prodromo de malestar general con fiebre, anorexia y rinorrea³¹.



Figura 1. Características clínicas del SSJ y su evolución a NET. **A y B:** múltiples máculas eritematosas confluentes evanescentes a la digitopresión. **C-E:** múltiples áreas con pérdida de epidermis; la dermis eritematosa se observa brillante.

Las lesiones se inician en el tronco, con una afectación posterior del cuello, la cara y las extremidades superiores, en su porción proximal, con una disposición bilateral y simétrica. Usualmente las porciones distales de las extremidades están respetadas, con poca afectación de palmas y plantas³². La extensión de afectación de la piel es lo que define el diagnóstico clínico y, de esta manera, el pronóstico del paciente³³. El SSJ corresponde a una afectación menor al 10% de la superficie corporal y la NET, a una extensión es mayor al 30%; el rango de afectación cutánea del 10-30% es llamado sobreposición de SSJ-NET³⁴. Las áreas de piel afectadas deben ser consideradas para definir el porcentaje de extensión y su clasificación; son las que presentan falta de epidermis, sin tomar en consideración las áreas eritematosas³⁵.

La morfología de las lesiones varía según la evolución de la enfermedad. Empiezan como máculas eritematopurpúreas irregulares y confluentes. Se caracterizan por ser pruriginosas, no dolorosas y evanescentes a la digitopresión³². Posteriormente se desarrollan lesiones papulares y, en caso de progreso de la enfermedad, se forman ampollas flácidas que adquieren un color grisáceo (Fig. 1).

La afectación de las mucosas está presente en el 90% de los pacientes y puede ser encontrada en los momentos iniciales, lo que haría sospechar de un mayor riesgo de progresión de un SSJ a una NET³³. La afectación de las mucosas en la región genital se presenta en el 40-60% de los casos y la de la mucosa ocular en el 85%, y varían desde una hiperemia y una queratitis hasta la ruptura corneal³⁶. La afectación de las

Tabla 2. Escala SCORTEN. Los posibles resultados varían de 0 a 7. La predicción de la mortalidad depende del puntaje de la siguiente manera: 1, 2, 3, 4 y más de 5 predicen el 3.2, el 12.1, el 35.8, el 58.5 y el 90% de mortalidad, respectivamente

Variables	Valores	Puntaje
1 Edad	≥ 40 años	1
2 Frecuencia cardíaca	≥ 120 latidos/min	1
3 Malignidad		1
4 Epidermólisis inicial	≥ 10% de superficie corporal afectada	1
5 Urea sérica	≥ 10 mmol/l	1
6 Bicarbonato sérico	< 20 mmol/l	1
7 Glucosa sérica	≥ 14 mmol/l	1

Adaptado de Bastuji-Garin, et al.⁴⁴

mucosas oral, ocular y genital se ha descrito en casi el 50% de los pacientes.

La ampolla es el resultado de la necrosis de los queratinocitos epidérmicos, que ocasiona la separación subepidérmica; aparecen múltiples en el transcurso de horas. Las áreas denudadas de la epidermis muestran una dermis eritematosa brillante con apariencia de estar sangrando. El tiempo promedio de evolución de la progresión de los síntomas iniciales hasta la pérdida epidérmica es de 6-9 días³⁷.

Al realizar el signo de Nikolsky se demuestra la presencia o ausencia de separación epidérmica tras una presión tangencial de la ampolla o sobre la piel eritematosa con formación de una ampolla. El signo de Asboe-Hansen se produce después de ejercer presión sobre la porción central de la ampolla ocasionando el aumento de su tamaño hacia la periferia.

Las complicaciones se producen por la afección orgánica con compromiso de los sistemas respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal y renal. Entre los síntomas por daño renal están las alteraciones electrolíticas, la hiperazoemia prerrenal, la necrosis tubular y el desarrollo de una falla renal aguda³⁸. La patogénesis de la disfunción renal es consecuencia de una serie de factores, entre ellos las propiedades nefrotóxicas de las citocinas implicadas en el SSJ y la NET, la hipovolemia y la disminución del gasto cardíaco³⁹.

El involucro pulmonar puede presentarse como una bronquiolitis obliterante o una neumonitis difusa intersticial⁴⁰. Se recomienda mantener la vigilancia sintomática respiratoria durante la evolución de la enfermedad, aunque las radiografías torácicas sean normales, para poder proporcionar una atención oportuna^{40,41}. Como consecuencia del estado hipermetabólico con

hipoalbuminemia e hipogammaglobulinemia que presenta el paciente y la falla de la función protectora de la epidermis se genera el riesgo de desarrollar sepsis, que es la primera causa de muerte⁴².

Entre los factores que se han correlacionado con un peor pronóstico se hallan la edad avanzada del paciente, alteraciones hematológicas como trombocitopenia, neutropenia y linfopenia, además de la elevación de la creatinina sérica⁴³. Actualmente existe una escala de severidad para la NET denominada *Severity-of-illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis* (SCORTEN) en la que se evalúan siete parámetros con la finalidad de predecir la mortalidad del paciente^{44,45}. Los factores que incluye son: edad ≥ 40 años, frecuencia cardíaca ≥ 120 lpm, historia de cáncer o enfermedades hematológicas malignas, afección > 10% de superficie corporal, urea sérica > 10 mmol/l, bicarbonato sérico < 20 mmol/l, glucosa sérica > 252 mg/dl (14 mmol/l); se asigna un punto por cada valor positivo (Tabla 2). Esta escala fue validada por Campione, et al. en el año 2003, por Trent, et al. en el mismo año y por Brown, et al. en 2004. La escala debe realizarse en las primeras 24 h y el día tercero para obtener una mayor precisión de la tasa de mortalidad⁴⁶.

Las lesiones comienzan a sanar a través de la reepitelización por la migración de los queratinocitos de su reservorio en los folículos pilosos, con una recuperación en tres semanas. Puede ocurrir, como secuelas, una hiperpigmentación residual, la distrofia de la uña y la pérdida difusa de cabello, así como sinequias vaginales, sinequias conjuntivales, entropión y ceguera³⁷.

Finkelstein, et al. analizaron la recurrencia del SSJ y la NET en una cohorte de 581 pacientes y encontraron

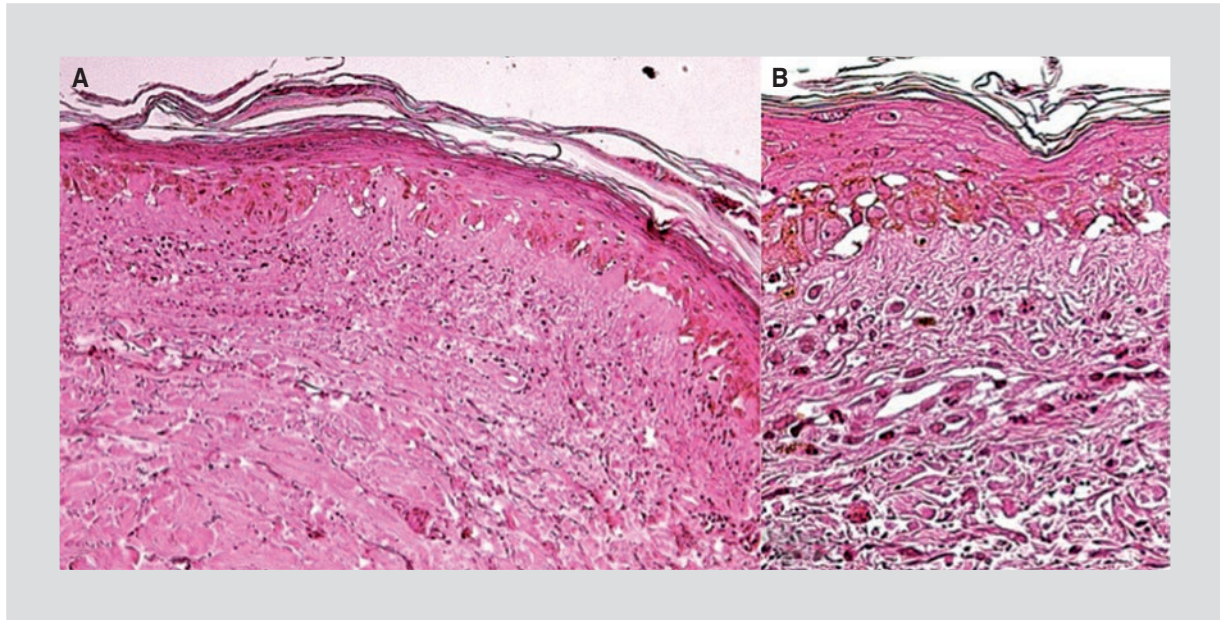


Figura 2. Histopatología teñida con hematoxilina y eosina. **A:** se observa espongiosis intraepidérmica y vacuolización de la membrana basal con un infiltrado inflamatorio de predominio linfocítico difuso en la dermis. **B:** la biopsia muestra múltiples queratinocitos apoptóticos.

una media de tiempo hasta el segundo episodio de 315 días en el 7.2% de los pacientes⁴⁷. Entre las probables causas de recaída se hallan la susceptibilidad genética y el uso de medicamentos que puedan tener una reacción cruzada por la similitud de la estructura química con los fármacos causantes del primer episodio. Los pacientes con antecedentes de reacción medicamentosa a carbamacepina deben evitar la ingesta de fenitoína y fenobarbital; en el caso de antibióticos como β -lactámicos, deben evitarse las penicilinas, las cefalosporinas y los carbapenémicos y en el caso de las sulfonas, el sulfametoxazol, la sulfadiazina, la sulfapiridina y el sulfametizol⁴⁸⁻⁵⁰.

Diagnóstico

El diagnóstico requiere una correlación clinicohistopatológica. Las características histopatológicas varían, pero las esenciales incluyen queratinocitos apoptóticos en las capas basales de la epidermis con vacuolización de la membrana basal (Fig. 2). Los anexos pueden estar afectados por la presencia de una inflamación leve alrededor de las glándulas eccrinas. El infiltrado inflamatorio linfocítico se acompaña de múltiples eosinófilos y en fases tardías se encuentran ampollas subepidérmicas con necrosis en la epidermis suprayacente⁵¹. Los linfocitos CD8+ predominan en la epidermis y los CD4+ en la dermis papilar²⁷.

La granulinsina sérica es de utilidad para el diagnóstico de SSJ y NET en fases incipientes ya que se encuentra elevada antes de la afección de las mucosas y la pérdida de epidermis⁵². Este marcador no es específico del SSJ, pues puede encontrarse en otras farmacodermias, como el síndrome de DRESS, además de la enfermedad del injerto contra el huésped y las infecciones virales⁵³. Fujita, et al. han desarrollado un ensayo de inmunocromatografía que permite detectar la granulinsina sérica. Si se realiza esta prueba 2-4 días antes de las lesiones ampollas, se puede distinguir el SSJ y la NET de farmacodermias no severas, con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 95.8%⁵⁴.

Otra prueba que ha demostrado utilidad es la medición sérica de *High Mobility Group Box1 Protein* (HMBG1) mediante un inmunoensayo enzimático⁵⁵. La HMBG1, con un peso molecular aproximado 30 kDa, es el componente principal del grupo de proteínas no histonas nucleares que actúa como regulador de la transcripción nuclear en su mecanismo intracelular. Su función extracelular es la activación de la cascada inflamatoria^{56,57}. Nakajima, et al. analizaron la prueba de HMBG1 y demostraron que tenía una sensibilidad del 45.5% y la ventaja, frente a la medición de granulinsina, de que los niveles de HMBG1 permanecen elevados durante más tiempo⁵⁵. En otras enfermedades como el lupus eritematoso y el cáncer se ha reportado una elevación de los niveles séricos de HMBG1 y su correlación con el pronóstico de la enfermedad^{58,59}.

Como método preventivo, la *Food and Drug Administration* (FDA) recomienda la tipificación del HLA-B1502 en la población asiática o sus descendientes de forma previa al inicio del tratamiento con carbamacepina^{60,61}.

Diagnóstico diferencial

Un diagnóstico diferencial difícil es el EMM, cuya presentación clínica puede simular un SSJ en fase incipiente⁶². El EMM es una enfermedad mucocutánea autolimitada que no pertenece al espectro del SSJ y la NET^{7,63}. El EMM puede ser causado por medicamentos, pero su etiología mayoritariamente es un agente infeccioso. Se han descrito numerosos casos asociados a VHS y *Mycoplasma*. En la histopatología con hematoxilina y eosina se espera encontrar una necrosis de menor extensión en el EMM, pero es difícil lograr distinguirlos. Estudios recientes han demostrado, mediante inmunohistoquímica, que se puede realizar el diagnóstico diferencial (Tabla 1)^{64,65}.

Respecto a otras enfermedades ampollosas, se debe diferenciar de una pustulosis aguda generalizada (AGEP), la cual es ocasionada por una reacción adversa a los medicamentos y clínicamente se caracteriza por múltiples pústulas no foliculares con predisposición por los pliegues corporales y la cara, y una afección de las mucosas del 20%. En la histopatología se observa la presencia de una pústula subcorneal con un infiltrado neutrofilico intraepidérmico sin desprendimiento de la epidermis.

El síndrome de piel escaldada se presenta en los pacientes adultos con daño renal o estados de inmunosupresión. Es causado por la exotoxina del *Staphylococcus aureus* que va dirigida contra la desmogleína 1, con la subsecuente formación de ampollas subcorneales flácidas con desfacelación epidérmica. En ocasiones es necesaria la diferenciación histopatológica.

Otras enfermedades con ampollas subepidérmicas son el pénfigo paraneoplásico, la enfermedad del injerto contra el huésped aguda, las ampollas del coma, por quemaduras, que clínicamente no son fáciles de diferenciar, por lo que se requiere la realización de la historia clínica y la correlación histopatológica.

Tratamiento

Es importante la discontinuación del fármaco lo más pronto posible debido a que la suspensión retardada se asocia con un incremento de la mortalidad⁶⁶. La

identificación del medicamento causal puede llevarse a cabo a través algoritmos establecidos como el *Algorithm of Drug causality for Epidermal Necrolysis* (ALDEN) y las pruebas de transformación de linfocitos *in vitro* si se realizan en la primera semana de la enfermedad^{67,68}. El ALDEN es un algoritmo que permite no sólo encontrar el medicamento causal, sino también conocer los fármacos que podrían ser prescritos nuevamente al paciente de una manera segura⁶⁸. La prueba del parche es otra opción diagnóstica de bajo riesgo que permite reproducir la respuesta de sensibilidad retardada causada por el medicamento responsable del SSJ o la NET⁶⁹. Ha sido utilizada y reportada en casos de SSJ/NET por antibióticos, carbamacepina, pseudoefedrina y trimetoprim-sulfametoxazol^{29,70,71}.

El abordaje primario de estos pacientes consiste en un tratamiento de soporte con un correcto aporte de líquidos y electrolitos, apoyo nutricional y manejo de la temperatura corporal, además del manejo de las infecciones u otras complicaciones que se puedan presentar. Se recomienda que el internamiento se lleve a cabo en unas condiciones de aislamiento que permitan la monitorización y prevención de infecciones.

En relación con el tratamiento tópico de las heridas, deben realizarse curaciones con soluciones de cloruro de sodio isotónicas y posteriormente se cubren con vaselina en los sitios de presión hasta su reepitelización; en áreas periorificiales se recomienda utilizar mupirocina. Es necesario realizar interconsulta a oftalmología, urología o ginecología para valorar el daño a órganos y prevenir las secuelas.

El uso de esteroides sistémicos fue el tratamiento estándar hasta 1990, pero algunos autores han reportado que no se ha probado ningún beneficio⁷². Ghislain, en un estudio del año 2002, reportó que no disminuían el tiempo de recuperación y se asociaban a un incremento del riesgo de complicaciones, en particular de sepsis y sangrado del tubo digestivo⁷³. Otros estudios han reportado que un esquema de esteroides en pulsos a altas dosis obtiene buenos resultados y menos incidencia de complicaciones^{74,75}. Los esteroides se han utilizado con resultados controvertidos, pues se han asociado tanto a una mayor morbimortalidad como a una mejoría al emplearlos tempranamente.

Uno de los esquemas empleados es dexametasona en bolos de 100 mg durante tres días, que logra disminuir la mortalidad; la recomendación es prescribirlos al principio a dosis altas durante periodos cortos, para disminuir la posibilidad de infección y retraso en la cicatrización.

Tabla 3. Resumen de casos reportados en la literatura en inglés de SSJ y NET tratados con infliximab y etarnecept

Autores	Género/ edad	Posología	Tiempo de inicio del anti-TNF desde los síntomas	Mejoría en 24 h	Agente causal	Tratamiento previo	SCORTEN	Tiempo de reepitelización posterior al inicio del biológico
Fischer M (2002)	F/56	5 mg/kg DU	5 días	Sí	SMX-TMP	Ninguno	NR	NR
Worsnop F (2012)	F/32	5 mg/kg DU	NR	NR	Sulfasalicina	IVGI 2 g/kg/día x 3 días	2	26 días
Wojtkiewicz A (2008)	F/17	5 mg/kg DU	NR	Sí	SMX-TMP	IVIG 0.1 g/kg + dexametasona	NR	12 días (80% de superficie corporal)
Al-Shouli S (2005)	M/67	300 mg DU	NR	NR	Sildenafil	PDN	NR	10 días
Hunger R (2005)	F/69	5 mg/kg DU	3 días	Sí	Diclofenaco	NR	NR	5 días
Kreft B (2010)	M/31	5 mg/kg DU	NR	Sí	Etoricoxib	PDN	NR	5 semanas
Zárate-Correa L (2013)	M/76	300 mg DU	NR	NR	Furosemida	NR	2	9 días (95% de superficie corporal)
Zárate-Correa L (2013)	F/51	300 mg DU	7 días	NR	Ceftriaxona	Metilprednisolona	4	7 días
Zárate-Correa L (2013)	F/17	300 mg DU	8 días	Sí	Carbamacepina	IVGI 2 g/kg/día x 1 día	3	16 días
Zárate-Correa L (2013)	F/20	300 mg DU	NR	NR	Nevirapina, lamivudina y zidovudina	Ninguno	2	7 días
Scott L (2014)	M/7	5 mg/kg DU	NR	Sí	Carbamacepina	IVGI 2 g/kg/día x 1 día	NR	10 días
Gubellini E (2009)	F/59	25 mg/día 2 veces*	NR	En 48 h	Fenobarbital	Metilprednisolona	NR	20 días
Famularo G (2007)	M/59	25 mg/día 2 veces (días 4 y 8)*	NR	Sí	Ciprofloxacino	PDN	NR	6 días
Paradisi A (2014)	F/57	50 mg DU*	NR	NR	Carbamacepina	Ninguno	6	12 días
Paradisi A (2014)	M/70	50 mg DU*	NR	NR	Ofloxacino	Ninguno	3	8 días
Paradisi A (2014)	F/28	50 mg DU*	NR	NR	Lansoprazol/ azatioprina	Ninguno	2	8 días
Paradisi A (2014)	F/62	50 mg DU*	NR	NR	Metilprednisolona	Ninguno	3	12 días
Paradisi A (2014)	M/73	50 mg DU*	NR	NR	Ciprofloxacino	Ninguno	4	8 días
Paradisi A (2014)	M/78	50 mg DU*	NR	NR	Carbamacepina	Ninguno	5	8.5 días (7-21)
Paradisi A (2014)	F/72	50 mg DU*	NR	NR	Fitoterapia	Ninguno	2	8 días
Paradisi A (2014)	F/50	50 mg DU*	NR	NR	Carbamacepina	Ninguno	6	20 días
Paradisi A (2014)	M/71	50 mg DU*	NR	NR	Carbamacepina	Ninguno	2	9 días
Paradisi A (2014)	F/55	50 mg DU*	NR	NR	Diclofenaco	Ninguno	3	9 días

NR: no reportado en el caso; F: femenino; M: masculino.

*Etarnecept; el resto de la posología corresponde a infliximab.

La dexametasona es un glucocorticoide potente (siete veces más que el equivalente en prednisolona), con una vida media larga de 36 a 54 h, lo que le permite un nivel sérico alto continuo. Suprime fuertemente la liberación de citoquinas como el TNF- α e inhibe la apoptosis mediada por linfocitos T activados, interferón γ y FasL. Si bien no hay un consenso para su empleo, si se utiliza en las etapas tempranas de la NET a altas dosis y durante cortos periodos de tiempo, se puede evitar el impacto negativo en la cicatrización de las heridas y las infecciones⁷⁵.

Otras medidas terapéuticas que se han utilizado son la ciclofosfamida y la plasmaféresis⁷⁶. La ciclofosfamida ha mostrado resultados favorables administrada a 100-300 mg/día⁷⁷. La plasmaféresis se ha utilizado en pacientes que no han presentado mejoría con el tratamiento de soporte y el esteroideo, ofreciendo resultados favorables en poco tiempo⁷⁸⁻⁸². Algunos estudios sugieren que se considere la plasmaféresis como un tratamiento adyuvante de primera línea^{82,83}.

Algunas series de casos han reportado interrupción de la enfermedad y disminución de la mortalidad con ciclosporina, debido a su efecto sobre la granulosisina⁸⁴. La dosis que se recomienda es de 3 mg/kg/día durante 10 días o destetada durante 14 días^{72,85,86}.

La inmunoglobulina intravenosa (IVIG) se utilizó por primera vez en 1998 en 10 pacientes con NET que fueron tratados exitosamente con 0.75 mg/kg/día durante cuatro días consecutivos⁸⁷. LA IVIG se obtiene del suero de múltiples donadores correspondiendo a inmunoglobulina G. Sus efectos inmunológicos son pleiotrópicos; en el SSJ y la NET se utiliza bajo la hipótesis de la interrupción de la interacción del ligando Fas con su receptor para impedir la apoptosis de los queratinocitos⁸⁸. Se ha comprobado en algunos estudios su buena tolerancia y bajo potencial tóxico⁸⁹. La dosis de inmunoglobulina que ha demostrado una disminución de la mortalidad, al evitar el deterioro de la enfermedad, es mayor de 2 g/kg como dosis total administrada en 2-4 días^{90,91}. Sin embargo, hasta la fecha su uso sigue siendo controversial debido a que estudios recientes no han podido evidenciar un efecto favorable en la sobrevivencia de los pacientes^{90,92-94}.

La combinación de corticosteroides con IVIG consigue un mejor efecto terapéutico que la administración de corticosteroides solos⁹⁵. Hay pocos casos reportados de tratamiento combinado de IVIG e infliximab con resultados satisfactorios^{96,97}.

Otra opción terapéutica con la que se ha reportado la remisión de la enfermedad y la reepitelización temprana es la N-acetilcisteína (NAC). La NAC es un

derivado de la cisteína que interviene en la producción del glutatión, por lo que posee propiedades antioxidativas, además de capacidad de inhibir *in vitro* al TNF- α y a la interleucina 1 β . La dosis a la que se ha reportado mejoría es de 300 mg/kg/día cada 6 h^{98,99}. Sin embargo, estudios recientes han comparado la NAC 150 mg/kg por vía intravenosa durante 20 h con la combinación de NAC bajo el mismo esquema e infliximab 5 mg/kg por vía intravenosa durante 2 h sin resultados superiores al tratamiento de soporte ni evidencia de remisión de la enfermedad¹⁰⁰.

Existe poca evidencia del uso de anti-TNF como tratamiento en el SSJ y la NET; sólo hay casos anecdóticos reportados en la literatura¹⁰¹⁻¹¹⁰. Se consideran una terapia emergente y promisorias basadas en el bloqueo selectivo del TNF- α , que juega un papel fundamental en la patogénesis (Tabla 3)^{111,112}. Otros medicamentos que comparten el mecanismo de acción de anti-TNF son la talidomida y la pentoxifilina¹¹³. Sin embargo, la talidomida no se recomienda por el riesgo de aumentar paradójicamente los niveles de dicha citocina, con el subsecuente aumento de la mortalidad, lo cual fue demostrado en 1996 por Wolkenstein, et al. en un ensayo clínico doble ciego con placebo¹¹⁴. Otra teoría que explicaría el incremento de la mortalidad del grupo de pacientes tratados con talidomida es la función protectora del TNF- α como activador de la vía antiapoptótica del factor de transcripción nuclear κ B¹¹⁵.

Conclusión

Es importante realizar un diagnóstico temprano de estas enfermedades para suspender lo más pronto posible el fármaco causante. Así mismo, deben identificarse los marcadores de severidad para monitorizar la evolución e iniciar el tratamiento de soporte y específico que permita la detención, curación y prevención de las complicaciones y secuelas de la enfermedad.

Bibliografía

1. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA. 1986;256(24):3358-63.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet. 2000;356(9237):1255-9.
3. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(3 Suppl):S60-6.
4. Vassallo C, Derlino F, Brazzelli V, D'Ospina RD, Borrioni G. Acute generalized exanthematous pustulosis: report of five cases and systematic review of clinical and histopathological findings. G Ital Dermatol Venereol. 2014;149(3):281-90.
5. Stevens A JF. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. Am J Dis Child. 1992;24:526.

6. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 1956;68:355-61.
7. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol.* 1995;131(5):539-43.
8. Mockenhaupt M, Schopf E. Epidemiology of drug-induced severe skin reactions. *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15(4):236-43.
9. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39.
10. Stevens D, Swift PG, Johnston PG, Kearney PJ, Corner BD, Burman D. *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *Archives of disease in childhood.* 1978;53(1):38-42.
11. Fournier S, Bastuji-Garin S, Mentec H, Revuz J, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1995;14(6):558-9.
12. Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):25-32.
13. Lin YF, Yang CH, Sindy H, et al. Severe cutaneous adverse reactions related to systemic antibiotics. *Clin Infect Dis.* 2014;58(10):1377-85.
14. Fernandez FA, Pintor E, Quesada R, Garces FJ. [Toxic epidermal necrolysis induced by phenytoin and whole brain radiotherapy]. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98(7):483-5.
15. Sanz-Munoz C, Martinez-Moran C, Torrero-Anton MV, Miranda-Romero A. [Indapamide-associated Stevens-Johnson syndrome]. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99(4):321-2.
16. Khafaga YM, Jamsheh A, Allam AA, et al. Stevens-Johnson syndrome in patients on phenytoin and cranial radiotherapy. *Acta Oncol.* 1999;38(1):111-6.
17. Phillips EJ, Mallal SA. Pharmacogenetics of drug hypersensitivity. *Pharmacogenomics.* 2010;11(7):973-87.
18. Blanes M, Belinchon I, Portilla J. [Cutaneous drug reactions in HIV-infected patients in the HAART era]. *Actas Dermosifiliogr.* 2009;100(4):253-65.
19. Leape LL, Brennan TA, Laird N, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med.* 1991;324(6):377-84.
20. Sotelo-Cruz N. [Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children]. *Gac Med Mex.* 2012;148(3):265-75.
21. Ardern-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(5):672-83.
22. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(11):4134-9.
23. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int.* 2010;59(4):325-32.
24. Choi HJ, Ku JK, Kim MY, et al. Possible role of Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in the pathogenesis of fixed drug eruption. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):419-25.
25. Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, et al. TNF-alpha and IFN-gamma are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):489-98.
26. Henkart PA. Lymphocyte-mediated cytotoxicity: two pathways and multiple effector molecules. *Immunity.* 1994;1(5):343-6.
27. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139(8):683-93.
28. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2004;123(5):850-5.
29. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343-50.
30. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Penso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol.* 1987;123(9):1166-70.
31. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):995-1003.
32. Bologna J JJ, Rapini R. Drug reactions. *Dermatology.* 2008;1.
33. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1272-85.
34. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129(1):92-6.
35. Arndt KA, Feingold DS. The sign of Pyotr Vasilyewich Nikolsky. *N Engl J Med.* 1970;282(20):1154-5.
36. Wilkins J, Morrison L, White CR, Jr. Oculocutaneous manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Clin.* 1992;10(3):571-82.
37. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998;351(9113):1417-20.
38. Hung CC, Liu WC, Kuo MC, Lee CH, Hwang SJ, Chen HC. Acute renal failure and its risk factors in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Am J Nephrol.* 2009;29(6):633-8.
39. Blum L, Chosidow O, Rostoker G, Philippon C, Revuz J, Roujeau JC. Renal involvement in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;34(6):1088-90.
40. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med.* 1997;23(12):1237-44.
41. Wallis C, McClymont W. Toxic epidermal necrolysis with adult respiratory distress syndrome. *Anaesthesia.* 1995;50(9):801-3.
42. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol.* 1987;123(9):1160-5.
43. Goens J, Song M, Fondou P, Blum D, Achten G. Haematological disturbances and immune mechanisms in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 1986;114(2):255-9.
44. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149-53.
45. Sekula P, Liss Y, Davidovici B, et al. Evaluation of SCORTEN on a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis included in the RegiSCAR study. *J Burn Care Res.* 2011;32(2):237-45.
46. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, Roujeau JC, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2006;126(2):272-6.
47. Finkelstein Y, Macdonald EM, Li P, Hutson JR, Juurlink DN. Recurrence and mortality following severe cutaneous adverse reactions. *JAMA.* 2014;311(21):2231-2.
48. Rzany B, Correia O, Kelly JP, 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(9171):2190-4.
49. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1209-15.
50. Paquet P, Jacob E, Damas P, Pierard GE. Recurrent fatal drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome) after putative beta-lactam cross-reactivity: Case report and scrutiny of antibiotic imputability. *Crit Care Med.* 2002;30(11):2580-3.
51. Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 1996;135(1):6-11.
52. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med.* 2009;151(7):514-5.
53. Nagasawa M, Isoda T, Itoh S, et al. Analysis of serum granulysin in patients with hematopoietic stem-cell transplantation: its usefulness as a marker of graft-versus-host reaction. *Am J Hematol.* 2006;81(5):340-8.
54. Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, et al. Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):65-8.
55. Nakajima S, Watanabe H, Tohyama M, et al. High-mobility group box 1 protein (HMGB1) as a novel diagnostic tool for toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol.* 2011;147(9):1110-2.
56. Bianchi ME, Manfredi AA. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2007;220:35-46.
57. Sims GP, Rowe DC, Rietdijk ST, Herbst R, Coyle AJ. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer. *Ann Rev Immunol.* 2010;28:367-88.
58. Wittwer C, Boeck S, Heinemann V, et al. Circulating nucleosomes and immunogenic cell death markers HMGB1, sRAGE and DNase in patients with advanced pancreatic cancer undergoing chemotherapy. *Int J Cancer.* 2013;133(11):2619-30.
59. Xiao J, Ding Y, Huang J, et al. The association of HMGB1 gene with the prognosis of HCC. *PLoS one.* 2014;9(2):e89097.
60. Chen Z, Liew D, Kwan P. Real-world efficiency of pharmacogenetic screening for carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions. *PLoS one.* 2014;9(5):e96990.
61. Ferrell PB, Jr., McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics.* 2008;9(10):1543-6.
62. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder 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.* 2002;138(8):1019-24.
63. Watanabe R, Watanabe H, Sotozono C, Kokaze A, Iijima M. Critical factors differentiating erythema multiforme majus from Stevens-Johnson

- syndrome (SJS)/toxic epidermal necrolysis (TEN). *Eur J Dermatol*. 2011;21(6):889-94.
64. Iwai S, Sueki H, Watanabe H, Sasaki Y, Suzuki T, Iijima M. Distinguishing between erythema multiforme major and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis immunopathologically. *J Dermatol*. 2012;39(9):781-6.
 65. Cho YT, Lin JW, Chen YC, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(3):539-48.
 66. 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(3):323-7.
 67. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007;62(12):1439-44.
 68. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88(1):60-8.
 69. Barbaud A, Collet E, Milpied B, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013;168(3):555-62.
 70. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 1998;139(1):49-58.
 71. Lin YT, Chang YC, Hui RC, et al. A patch testing and cross-sensitivity study of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(3):356-64.
 72. Harr T, French LE. Severe cutaneous adverse reactions: acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):727-42, x.
 73. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J*. 2002;8(1):5.
 74. Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al. Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(6):1004-11, 1011.e1.
 75. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(2):144-8.
 76. Roujeau JC. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol*. 1999;26(11):718-22.
 77. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol*. 1991;25(5 Pt 1):778-86.
 78. Sakellariou G, Koukoudis P, Karpouzias J, et al. Plasma exchange (PE) treatment in drug-induced toxic epidermal necrolysis (TEN). *Int J Artif Organs*. 1991;14(10):634-8.
 79. Yamada H, Takamori K. Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. *Ther Apher Dial*. 2008;12(5):355-9.
 80. Szczeklik W, Nowak I, Seczynska B, Segal A, Krolikowski W, Musial J. Beneficial therapeutic effect of plasmapheresis after unsuccessful treatment with corticosteroids in two patients with severe toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher Dial*. 2010;14(3):354-7.
 81. Narita YM, Hirahara K, Mizukawa Y, Kano Y, Shiohara T. Efficacy of plasmapheresis for the treatment of severe toxic epidermal necrolysis: Is cytokine expression analysis useful in predicting its therapeutic efficacy? *J Dermatol*. 2011;38(3):236-45.
 82. Chaidemenos GC, Chrysomallis F, Sombolos K, Mourelou O, Ioannides D, Papakonstantinou M. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*. 1997;36(3):218-21.
 83. Kostal M, Blaha M, Lanska M, et al. Beneficial effect of plasma exchange in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a series of four cases. *J Clin Apher*. 2012;27(4):215-20.
 84. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C, Jimenez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma*. 2000;48(3):473-8.
 85. Singh GK, Chatterjee M, Verma R. Cyclosporine in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2013;79(5):686-92.
 86. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2010;163(4):847-53.
 87. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282(5388):490-3.
 88. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 2012;367(21):2015-25.
 89. Prins C, Gelfand EW, French LE. Intravenous immunoglobulin: properties, mode of action and practical use in dermatology. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(3):206-18.
 90. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol*. 2003;139(1):33-6.
 91. Chen J, Wang B, Zeng Y, Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. *Eur J Dermatol*. 2010;20(6):743-7.
 92. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):33-40.
 93. 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;167(2):424-32.
 94. Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, Pang SM. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1304-9.
 95. Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol*. 2009;48(10):1122-8.
 96. Patmanidis K, Sidiras A, Dolianitis K, et al. Combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin for toxic epidermal necrolysis: successful treatment of an elderly patient. *Case Rep Dermatol Med*. 2012;2012:915314.
 97. Gaitanis G, Spyridonos P, Patmanidis K, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with the combination of infliximab and high-dose intravenous immunoglobulin. *Dermatology*. 2012;224(2):134-9.
 98. Velez A, Moreno JC. Toxic epidermal necrolysis treated with N-acetylcysteine. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(3):469-70.
 99. Redondo P, de Felipe I, de la Pena A, Aramendia JM, Vanaclocha V. Drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis. Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol*. 1997;136(4):645-6.
 100. Paquet P, Jennes S, Rousseau AF, Libon F, Delvenne P, Pierard GE. Effect of N-acetylcysteine combined with infliximab on toxic epidermal necrolysis. A proof-of-concept study. *Burns*. 2014;40(8):1707-12.
 101. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, Wohlrab J. Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2002;146(4):707-9.
 102. Wojtkiewicz A, Wysocki M, Fortuna J, Chrupek M, Matczuk M, Koltan A. Beneficial and rapid effect of infliximab on the course of toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(4):420-1.
 103. Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U, Braathen LR, Yawalkar N. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(4):923-4.
 104. Al-Shouli S, Abouchala N, Bogusz MJ, Al Tufail M, Thestrup-Pedersen K. Toxic epidermal necrolysis associated with high intake of sildenafil and its response to infliximab. *Acta Derm Venereol*. 2005;85(6):534-5.
 105. Kreft B, Wohlrab J, Bramsiepe I, Eismann R, Winkler M, Marsch WC. Etoricoxib-induced toxic epidermal necrolysis: successful treatment with infliximab. *J Dermatol*. 2010;37(10):904-6.
 106. Famularo G, Di Dona B, Canzona F, Girardelli CR, Cruciani G. Etanercept for toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother*. 2007;41(6):1083-4.
 107. Gubinelli E, Canzona F, Tonanzi T, Raskovic D, Didona B. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etanercept. *J Dermatol*. 2009;36(3):150-3.
 108. Scott-Lang V, Tidman M, McKay D. Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with infliximab. *Pediatr Dermatol*. 2014;31(4):532-4.
 109. Zarate-Correa LC, Carrillo-Gomez DC, Ramirez-Escobar AF, Serrano-Reyes C. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(1):61-3.
 110. Worsnop F, Wee J, Natkunaratnam J, Moosa Y, Marsden R. Reaction to biological drugs: infliximab for the treatment of toxic epidermal necrolysis subsequently triggering erosive lichen planus. *Clin Exp Dermatol*. 2012;37(8):879-81.
 111. Paquet P, Paquet F, Al Saleh W, Reper P, Vanderkelen A, Pierard GE. Immunoregulatory effector cells in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Am J Dermatopathol*. 2000;22(5):413-7.
 112. Napolitano M, Giampetruzzi AR, Didona D, Papi M, Didona B. Toxic epidermal necrolysis-like acute cutaneous lupus erythematosus successfully treated with a single dose of etanercept: report of three cases. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(6):e303-5.
 113. Redondo P, Ruiz de Erenchun F, Iglesias ME, Monedero P, Quintanilla E. Toxic epidermal necrolysis. Treatment with pentoxifylline. *Br J Dermatol*. 1994;130(5):688-9.
 114. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998;352(9140):1586-9.
 115. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell*. 1997;88(3):355-65.