

Steven-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz

Steven-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis

Erkan Alpsoy, Özlem Dicle, Ayşe Akman Karakaş

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Özet

Steven-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN), nadir görülen, ancak yüksek ölüm hızına sahip, genellikle ilaçlara karşı gelişen ve yaygın epidermal nekrozla giden, birbiri ile yakın ilişkili bir grup hastalığı tanımlamak için kullanılır. Yaygın epidermis hasarının nedeni keratinositlerin apoptozisidir. İlaçlar ya da metabolitlerinin haptene görevi görerek keratinositlerin yüzeyine bağlanmasının ve onları antijenik hale getirmesinin olayı başlattığı düşünülmektedir. İlaça özgül CD8(+) sitotoksik T hücrelerinin Fas/FasL ve perforin/granzim B yolağı ile keratinosit apoptozisini tetikleyerek hastalığı başlattığı düşünülür. Çok sayıda ilaç etken olarak bildirilmişse de, en sık olarak sulfonamid grubu antibiyotikler, antikonvülzan ilaçlar, beta laktam grubu antibiyotikler, allopurinol, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, nevirapin ve tiasetazon etken olarak saptanır. Erken tanı ve şüpheli ilaç ya da ilaçların hemen kesilmesi tedavinin en önemli basamaklarından birisidir. Ayırıcı tanıya giren diğer tabloların hızla dışlanması gerekir. Son yıllarda yerel ve sistemik tedavide kullanılan çok çeşitli seçeneklere rağmen ideal bir destekleyici bakım halen en önemli ve etkili tedavi yaklaşımıdır. TEN için geliştirilen bir ölçek olan SCORTEN hastalığın şiddetini ve buna bağlı olarak da ölüm hızını tahmin etmede yaygın olarak kullanılmaktadır. SCORTEN değeri 3 (ölüm hızı; %35,3) ve üzeri olan hastaların hızlı bir şekilde yanık ünitesi veya yoğun bakım ünitesine transfer edilmesi son derece önemlidir. Bu yazıda SJS-TEN yelpazesini güncel literatür bilgileri ışığında klinik özellikleri, etyopatogenez ve tedavisindeki gelişmelerle birlikte gözden geçirilmektedir. (*Türkderm 2010; 44: 180-6*)

Anahtar Kelimeler: Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, etyopatogenez, klinik, tanı, tedavi

Summary

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are rare, life-threatening conditions with a high mortality rate. SJS and TEN are used to denote a group of disorders closely related to each other, characterized by extensive epidermal necrolysis, and usually induced by drugs. Keratinocyte apoptosis is the main reason for widespread epidermal detachment. Drugs or their metabolites can act as a hapten after binding to the keratinocyte surface and initiate cytotoxic immunological attack. Drug-specific CD8+ cytotoxic T cells mediate keratinocyte apoptosis by the Fas/FasL pathway and perforin/granzyme pathway. Although numerous drugs have been noted as responsible, sulfonamide class of antibiotics, anticonvulsants, beta-lactam antibiotics, allopurinol, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nevirapine and thiacetazone are the most frequently reported causative ones. Early diagnosis and withdrawal of suspected drug or drugs are one of the most important steps in the treatment. Other diseases resembling SJS/TEN should be excluded as soon as possible. Although various topical and systemic treatments have recently been used, ideal supportive care is still the most important and effective therapeutic approach. SCORTEN, a scoring system used to predict mortality in TEN, has been widely used in recent years. Transfer to a burn unit or intensive care unit is recommended for patients with a SCORTEN 3 (mortality rate; 35.3%) or over. In this paper, we aimed to review clinical findings, aetiopathogenesis and treatment of these syndromes in the light of current literature. (*Türkderm 2010; 44: 180-6*)

Key Words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, aetiopathogenesis, clinical findings, diagnosis, treatment

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Erkan Alpsoy, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, 07058, Antalya, Türkiye Tel: +90 242 249 67 06 E-posta: ealpsoy@akdeniz.edu.tr

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.*

Tanım ve Sınıflandırma

Steven-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) genellikle ilaçlara karşı gelişen, deri ve mukozaların akut seyirli ve şiddetli bir grup döküntülü hastalığıdır. Bugün için SJS ve TEN aynı aşırı duyarlılık hastalığının farklı şiddet-teki uzantıları olarak değerlendirilir. Belirgin bir morbiditeyle birlikte yüksek mortalite hızına sahip bu tablolar, klinik olarak hızla gelişen, tipik olmayan ok atılan hedef benzeri lezyonlar, yaygın purpuralar, epidermal ayrışma ve en az 2 mukozal alanın tutulmasıyla karakterizedir^{1,2}.

Bu başlıkta önemli bir birikime sahip olan uzmanlardan bir grup 1993 yılında bir araya gelerek yeni bir sınıflandırma önermişlerdir³. Grubun üzerinde uzlaşa sağladığı ve günümüzde de yaygın olarak kullanılan sınıflamaya göre eritema multiforme (EM), SJS ve TEN yelpazesi klinik olarak 5 alt başlıkta sınıflandırılmıştır³;

1. BÜLLÖZ EM (EM mayor); Epidermal ayrışma %10'un altındadır. Sınırlı ve tipik ok atılan hedef benzeri lezyonlar veya deriden yüksek tipik olmayan hedef benzeri lezyonlar vardır.

2. SJS; Epidermal ayrışma %10'un altındadır. Yaygın eritemli veya purpurik maküller veya düz tipik olmayan hedef benzeri maküllere rastlanır.

3. SJS/TEN overlap; Epidermal ayrışma %10-30 oranındadır. Yaygın purpurik maküller veya düz tipik olmayan hedef benzeri maküllere rastlanır.

4. TEN (benekli); Epidermal ayrışma %30'un üzerindedir. Yaygın purpurik maküller veya düz tipik olmayan hedef benzeri maküllere rastlanır.

5. TEN (beneksiz); Epidermal ayrışma %10'un üzerindedir. Benekli bir görünüme yol açan maküller veya purpurik lezyonlar olmaksızın yaygın eritemli alanda epidermin geniş tabakalar halinde ayrıldığı saptanır.

Bugün SJS ve TEN'nin birbirinin devamı olan ve ilaç reaksiyonları başlığında yer alan bir grup hastalık olduğu, EM'nin ise farklı klinik bulgular ve Herpes simplex virus gibi farklı tetikleyicilerle ortaya çıkan ayrı bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. SJS ve TEN'in ayırımında temel alınan nokta, hastalığa katılan vücut yüzeyi oranıdır (epidermin ayrışma veya potansiyel ayrışma yüzdesi). Eğer tutulum %10'un altındaysa SJS, %30'un üzerindeyse TEN olarak kabul edilir. %10-30 oranında tutulum ise SJS/TEN geçiş olguları (SJS/TEN overlap) olarak değerlendirilir²⁻⁴.

Epidemiyoloji

TEN erişkinlerde daha siktir; hastalığın sıklığı yaşla artış gösterir. Önceki yayınlarda kadınların erkeklere göre hastalığa daha sık yakalandığı (K/E= ≈1,5) bildirilmişse de, son yıllarda bu tablonun her iki cinsiyette benzer oranda görüldüğü bildirilmektedir⁵⁻⁷. SJS ise sıklıkla çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülür (2. on yılda en sık)⁸. Hastalığın yaklaşık insidansı SJS için 1,2-6 /milyon, TEN için 0,4-1,2 /milyon'dur⁹. SJS-TEN aynı ilacın alınmasına bağlı olarak tekrarlayabilir. Bu durumda hastalık daha erken gelişir ve daha şiddetli seyreder^{10,11}.

Genetik olarak yavaş asetilleyiçi olanlar, immüsuprese hastalar (HIV enfeksiyonu, lenfoma vb.), beyin tümörü olup antikonvülzan kullanan ve radyoterapi alan hastalar bu hastalık için yüksek risk taşıyan gruplardır^{12,13}.

Etyoloji

En önemli etyolojik faktör, ilaçlardır. Bu ilişki TEN'de daha belirgindir; vakaların %80-95'inde etyolojik bir ilaç saptanabilir. SJS'de ilaçlar vakaların en az %50'sinde etyolojik faktör olarak saptanabilmektedir. Olguların yaklaşık %5'inde ise herhangi bir faktör saptanamamaktadır (idyopatik SJS-TEN)⁹. Ayrıca enfeksiyon, aşılarda, lenfoma ve lösemi veya graft versus host (GVH) hastalığı etyolojide rol oynar. Bugün için 200'ün üzerinde ilaç bildirilmişse de, en sık saptananlar; sulfonamid grubu antibiyotikler (özellikle trimetoprim/sulfametaksazol), antikonvülzan ilaçlar (özellikle fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi aromatik antikonvülzanlar ve lamotrigin), beta laktam grubu antibiyotikler, allopurinol, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (özellikle oksikam grubu), nevirapin ve tiasetazon'dur. Bazı yazarlar özellikle çocuklarda gözlenen SJS'nin erişkinlerden farklı olarak enfeksiyöz kökenli olduğunu ve Mycoplasma pneumoniae'nin sık rastlanan etyolojik bir faktör olarak izole edildiğini bildirmektedir^{14,15}. Genellikle ilaç alımından sonraki ilk 2 ay, en sık da 1-3. hafta içinde hastalık ortaya çıkmaktadır¹⁶.

Genetik faktörler hastalığın gelişiminde son yıllarda giderek artan bir sıklıkla gündeme gelmektedir. Bu hastaların ailesinde de benzer şiddetli ilaç reaksiyonlarına sık rastlanır. Bu gözlemi doğrular nitelikte bazı HLA antijenlerinin bu grup hastalarda daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir. HLA-A29 ve -B12 ile HLA-B12 ve -DR7 haplotiplerine bu hastalarda daha sık rastlanmıştır¹⁷. Son yıllarda, Çin toplumunda 18 HLA-B*1502 karbamazepin nedenli SJS'de, Japon toplumunda 19 HLA-B*5801 allopurinol nedenli SJS ve TEN'de daha sık olarak bildirilmiştir. Yakın tarihli diğer bir çalışmada Avustralya'nın değişik ülkelerinden toplam 150 SJS/TEN hastası çalışılmış ve allopurinol ile HLA-B*5801 alleli arasında güçlü bir birliktelik (OR=80) saptanmıştır. Ayrıca daha zayıf olmakla birlikte B*38 ile sulfametoksazol veya lamotrigin ve B*73 ile oksikam arasında bir ilişki bildirilmiştir²⁰.

Patogenez

Hastalığın patogenezini kısmen anlaşılabilmektedir. Genel kanı EM'de olduğu gibi keratinositlerin yüzeylerinde gösterdikleri antijenler nedeniyle bu hücrelere karşı gelişen sitotoksik immün reaksiyon sonucunda hastalığın ortaya çıktığıdır. Büyük olasılıkla ilaçlar ya da onların metabolitleri haptent rolü görerek keratinositlerin yüzeyine bağlanmakta ve onların antijenik hale gelmelerine neden olmaktadır²¹. Son yıllarda genetik olarak belirlenmiş hatalı detoksifikasyon sonucunda, ilaçların keratinositlerde direkt toksik etkiye ya da keratinositlerin antijenik yapıları düzenlenmesinde değişikliğe neden olabileceği de ileri sürülmüştür²².

SJS-TEN'de epidermal hasarın temel nedeni apoptozisin tetiklenmesidir²³. Bu konuda 3 temel mekanizma üzerinde durulmaktadır^{6,24,25}.

1. Fas keratinositlerde sürekli gösterimi olan bir ligandır. FasL ise temelde aktive T hücreleri ve NK hücrelerinde bulunur. Normal deride FasL keratinositlerde düşük düzeyde gösterimi olan ve hücre içinde inaktif olarak korunan bir ligandır. Hastalıklı deride keratinositlerin yüzeyinde Fas ve FasL gösterimi artar. Yine deriyi infiltre eden lenfositlerde de FasL gösterimi artar. Fas ve FasL ilişkisi kaspaz enzimlerini aktifleştirerek apoptozise yol açar.
2. TEN hastalarının bül sıvısında CD8(+) T hücreleri belirgin bir şekilde artmıştır. Bu hücreler NK hücre ve sitotoksik T hücre işaretlerini taşırlar. Yine granzim B ve perforin yönünden pozitif boyanma gösterirler. SJS ve TEN hastalarında granzim B ve perforin mRNA düzeyi artmıştır ve hastalığın aktivitesi ile paralellik gösterir. Granzim ve perforin sitotoksik T hücrelerinin litik granüllerinde bulunur. Hedef hücrenin tanınması ile birlikte bu hücrelerden salınan perforin hedef hücrenin zarında deliklere yol açar. Bir proteaz olan granzim B bu kanallardan hücre içine girerek kaspaz yolağını aktifleştirir.
3. Tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) SJS/TEN'li hastaların lezyonlu derisinde çok yüksek olarak saptanır. Bu sitokinin kaynağı büyük olasılıkla keratinositler ve makrofajlardır. TNF- α keratinositlerin yüzeyindeki MHC sınıf I antijen gösterimini arttırarak, onları sitotoksik T hücrelerine daha hassas hale getirirler. TEN'li hastaların bül sıvısında TNF- α 'nın yanısıra IFN- γ , İL-6, İL-13 ve İL-18 artmıştır. TNF- α ve IFN- γ keratinositlerde FasL gösterimini arttırır. Yine adezyon moleküllerinin gösterimini de arttırarak lenfositlerin deriye gelmesine yol açarlar.

Klinik bulgular

Hastaların en az yarısında prodromal belirtiler vardır (ateş, halsizlik, baş ağrısı, rinit, boğaz ağrısı, gözlerde kaşıntı, ağrı vb.). Üst solunum yolu enfeksiyonu ile karışabilen bu belirtileri genellikle mukozal tutulum izler. Ağız, göz, burun ve anogenital mukoza belirtileri sıklıkla hastalığın habercisidir.



Kaşıntı, yanma ve ağrı yakınması bulber konjonktiva, dudak ve yanak mukozası tutulumunun ilk belirtileri olabilir. Bunu izleyerek eritem, ödem ve vezikül/bül gelişir. Özellikle ağızda bülün açılmasıyla yaygın, hemorajik görünümde kırmızı erode alanlar ortaya çıkar. Dudaklar karakteristik olarak aşırı miktarda ve hemorajik özellikte krutlarla kaplıdır. Hastaların neredeyse tamamında ağız ve dudakların vermilyon sınırı tutulur. Lezyonlar ağrılıdır; soluma ve yeme, içme işlevini sınırlayabilir. Gözlerde, kızarıklık, kemozis, ağrılı veziküller, erozyonlar, çift taraflı lakrimasyon ve daha nadiren korneal ülser, üveit ve hatta panoftalmi gelişebilir. Burun tıkanıklığı, kabuklanma ve kanama burun mukozası tutulumu sonucu gelişebilir. Genital bölgedeki ağrılı hemorajik bül ve erode alanlar üriner retansiyona yol açabilir. Kadınlarda son derece şiddetli vajinal ağrı gözlenebilir. Anal erozyon daha nadir ortaya çıkar^{4,8,24}.

Yaklaşık 1-3 gün sonra deri belirtileri gelişir.

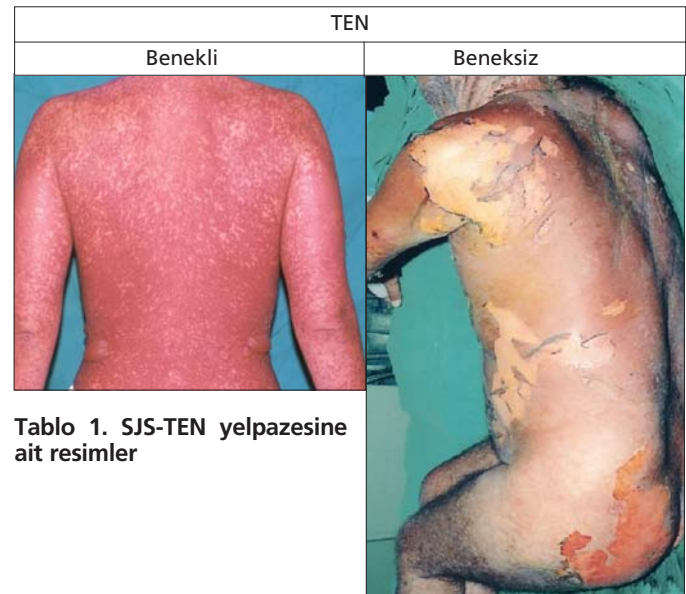
EM ve SJS/TEN yelpazesinde görülen deri belirtilerinin klinik özellikleri 4 alt başlıkta değerlendirilir⁸ (Tablo 1);

1. Tipik ok atılan hedef benzeri lezyonlar; 3 cm'den küçük, keskin sınırlı, oval veya yuvarlak, iç içe geçmiş en az 3 farklı alanın bulunduğu lezyonlardır. Merkezde eritemli daire ve çevresinde iç içe geçmiş, keskin sınırlı 2 halka vardır. Halkalardan biri ödemli olup palpe edilebilir ve merkezdeki eritemden daha soluk renktedir.

2. Deriden yüksek, tipik olmayan hedef benzeri lezyonlar; yukarıda tanımlanan ok atılan hedef benzeri lezyona benzeyen, ancak sadece iç içe geçmiş 2 farklı alanın bulunduğu ve/veya keskin sınırlı olmayan oval, yuvarlak ve ödemli lezyonlar gözlenir.

3. Düz, tipik olmayan hedef benzeri lezyonlar; hedef benzeri lezyona benzeyen, ancak sadece iç içe geçmiş 2 farklı alanın bulunduğu ve/veya keskin sınırlı olmayan oval, yuvarlak lezyonlardır. Bazen merkezde yer alabilen vezikül/bül dışında lezyonlar palpe edilemez.

4. Büllü veya bülsüz maküler lezyonlar; palpe edilemeyen eritemli veya purpurik lezyonlar görülür. Düzensiz şekilli ve değişik büyüklükteki lezyonlar birleşme eğilimindedir. Vezikül, bül lezyonun herhangi bir yerinde gelişebilir.



Tablo 1. SJS-TEN yelpazesine ait resimler

Yukarıdaki tanımlamalardan da anlaşılacağı üzere SJS-TEN yelpazesinde tipik ok atılan hedef benzeri lezyonlar görülmez. SJS-TEN yelpazesinde mukozal lezyonları izleyerek gelişen deri belirtileri başlangıçta maküler bazen kızamık benzeri bir döküntü ile kendisini gösterir. Tabloya purpurik lezyonlar da eşlik edebilir. Yuvarlak veya düzensiz şekilli, genellikle ortası daha koyu renkte, eritemli veya soluk livid renkte lezyonlar ve purpurik maküller genellikle önce gövdede ortaya çıkar, daha sonra boyun, yüz ve ekstremitelerin proksimaline yayılır. Kol ve bacakların distal bölümü görece daha az tutulum gösterir; ancak, ayak tabanı ve avuçlar hastalığın erken dönem tutulum alanları olabilir. Bu aşamadaki hastayı değerlendirirken mukozal tutulumun ve deride ağrı veya hassasiyetin varlığı özel bir önem kazanır. Çünkü makülopapüler ilaç döküntüleri başta olmak üzere ayırıcı tanıda değinilen pek çok tablo yukarıda özetlenen başlangıç belirtileriyle kolay karışır. Belirtiler hızla genişlediği için daha büyük ve birleşme eğilimindedir. Bu özellik TEN'de daha belirgindir. Bazılarının üzerinde geniş ve gevşek büller ortaya çıkar. Bu büllerin küçük bir bölümü hemorajik görünümündedir. Nikolsky belirtisi pozitifliği saptanabilir. Deri belirtileri 4-5 günde en şiddetli görünümüne ulaşır. Ancak, yeni lezyonların gelişimi 2-15 gün kadar devam edebilir. Büller nekrotik bir görünüm alıp çok küçük bir travmayla bile açılırlar. Nekrotik epidermis, yerinde eritemli, akıntılı, erode alanlar bırakarak uzaklaşır. Epidermis özellikle yüz, sırt ve omuz gibi bası alanlarında büyük tabakalar halinde ayrılır. Böylece ciddi derecede sıvı, elektrolit ve protein kaybı gelişir. Vücut ısısının düzenlenmesi aksar. Şiddetli TEN olgularında el, ayak tırnaklarında ayrılma, kaş ve kirpiklerde kayıplar gözlenebilir^{4,8,24}.

İç organ tutulumu sıklıkla TEN'de gözlenir ve en sık solunum ve gastrointestinal sistem (GİS) mukozasında ortaya çıkar. Lebargy ve ark.²⁶ prospektif çalışmalarında 41 hastanın 10'unda (%27) solunum sistemi tutulumu gözlemişlerdir. Yazarlar belirgin bir röntgen bulgusu olmaksızın, dispne ve artmış bronşiyal sekresyon varlığında solunum sistemi tutulumunun akla getirilmesi gerektiğini vurgulamışlardır. Solunum mukozasındaki ayrışma sonucu inatçı bir öksürük gelişebilir; respiratuvar distres sendromu, trakeit, bronkopnömoni ve pnömotoraks ortaya çıkabilir. Bu hastalarda mekanik ventilasyon gerekebilir. GİS tutulumu ile karın ağrısı, diyare, kanama, melena, kolon perforasyonu ve hepatit gelişebilir²⁴.

Dehidratasyon ve sıvı, elektrolit kaybı hemodinamik şoka, pulmoner ödeme, konfüzyon, koma ve konvülsiyonlara yol açabilir. Fatal olgularda miyokart infarktüsü ve miyokardit gözlenebilir²⁴.

Hastalık aktif değil, infeksiyon da yoksa deri günler içinde hızla iyileşir. Bası alanları ve masere, katlantı alanlarında iyileşme 2 haftaya kadar uzar. Deri belirtileri genellikle hipopigmentasyon, bazen de hiperpigmentasyon bırakarak sikatrissiz iyileşir. Skar dokusu daha çok mukozal tutulum sonrasında ortaya çıkar. Mukozal yüzeylerin iyileşme hızı daha yavaştır. Glans penis lezyonlarının iyileşmesi 2 ayı bulabilir. SJS-TEN hastalarında oküler komplikasyonlar sık görülmektedir. Uzun süreli takiplerde hastaların yaklaşık

yarısında göze ait komplikasyonlar; göz kuruluğu, konjonktiva ve korneada skatris ve daha da önemlisi simblefaron geliştiği saptanmıştır. Bu komplikasyonlar sadece hastalığın akut evresine bağlı sekellerden ibaret olmayan konjonktival yüzey kaybı ve/veya inflamasyon nedeniyle oluşan sekelleri de içerir. Başlangıçta ciddi göz tutulumu olanlarda geç komplikasyonlar daha sık beklenmektedir ancak bu komplikasyonlar başlangıçta hiç göz tutulumu olmayanlarda gözlenir^{27,28}.

Özafagus, bronş, vajina, üretra ve anüste de striktürler gelişebilir. Bazen eklemler üzerinde gelişen skatrisler kontraktürlere yol açabilir²⁴.

Hastalığın laboratuvar bulguları, büyük oranda hastanın kliniği ve iç organ tutulumunun varlığı ve derecesine göre değişir. Eritrosit sedimantasyon hızı genellikle yükselmiştir ve orta derecede lökositoz saptanır. Hastaların küçük bir bölümünde ortaya çıkan nötropeni kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir. Sıvı, elektrolit düzensizlikleri, mikroalbuminüri, hipoproteinemi, karaciğer enzimlerinde yükselme ve anemi gözlenebilir. Ancak genellikle bu laboratuvar bozukluklar ciddi boyutlarda değildir²⁹.

Patoloji

Frozen ve rutin histopatolojik değerlendirme açısından iki biyopsinin alınması önerilir. Biyopsi epidermisi içermelidir; temel patolojik değişikliklerin epidermiste olduğu unutulmamalıdır. Tüm epidermis nekrotik görünümündedir. Hasar özellikle bazal ve spinöz tabakadadır. Nekroz başlangıçta satellit hücre nekrozu (nekrotik keratinosit tutunmuş T hücreleri) şeklindedir. İlerlemiş olgularda bazal ve suprabazal tabakalarda homojen eozinofilik bir nekroz gözlenir. Subepidermal ayrışma saptanabilir. Genellikle papiller dermiste hafif düzeyde bir mononükleer hücre infiltrasyonu gözlenir⁴. Dermisin görece daha az etkilenmesi "Dermal sessizlik" olarak da adlandırılır. Oysa EM ve büllöz pemfigoid gibi hastalıklarda dermis belirgin şekilde hastalığa katılır.

Tanı ve Ayırıcı tanı

Klinik tablo tam yerleştiğinde tanı koymak genellikle kolaydır (akut başlangıç, tipik klinik belirtiler, hızlı seyir, deri hassasiyeti, pozitif Nikolsky belirtisi, gevşek ve büyük büllerin geniş, erode alanlar bırakarak ayrılması, vb.). Lezyonel deriden alınacak biyopsi ile tanı desteklenir veya kesinleştirilir. Başlangıç dönemindeki kızamık benzeri döküntüler nedeniyle kızamık başta olmak üzere diğer döküntülü çocuk hastalıkları ve ampisilin gibi ilaçlara bağlı gelişen makülopapüler ilaç döküntüleri (ekzantematöz veya morbiliform ilaç döküntüleri) ile karışır. SJS-TEN için tipik olan deri hassasiyeti, pozitif Nikolsky belirtisi ve mukozal tutulum bu tablolarda gözlenmez. Morbiliform ilaç döküntüleri neden olan ilaç kesildiğinde 3-5 günde geriler. Jeneralize büllöz fiks ilaç döküntüsü özellikle ilaçlara bağlı olarak ortaya çıkar ve çok sayıda, üzerinde gevşek büllerin bulunduğu kahverengi, menekşevi renkte lezyonlarla seyir gösterir. Hikayede sıklıkla daha yerel benzer bir döküntü öyküsü alınır. Mukozal tutulum nadirdir. Hastanın genel durumu iyi olup, ateş ve Nikolsky pozitifliği bulunmaz.

Stafilokokkal haşlanmış deri sendromu (SSSS), SJS/TEN'in ayırıcı tanısında düşünülecek bir diğer tablodur. Hemen daima daha küçük yaştaki çocuklarda (<2 yaş) ortaya çıkar ve prognozu son derece iyidir. SSSS bazen yetişkinlerde özellikle de immünsüpre bireylerde veya diyaliz hastalarında da ortaya çıkabilir. Ateş, eritem ve deride hassasiyeti büllöz lezyonların gelişimi izler. Nikolsky belirtisi sıklıkla pozitifdir; ancak, ayrışma yüzeyseldir. Belirtiler özellikle kıvrım alanlarında (boyun, koltuk altı, kasıklar), sürtünen yüzeylerde (sırt) veya vücut açıklıkları çevresinde (yüz) yoğunlaşır. SSSS kısa sürer (2-5 gün), antibiyotik tedavisine iyi yanıt verir ve öncesinde ilaç öyküsü yoktur (ancak, sıklıkla rinit ya da otit öyküsü alınır). Mukozal tutulum karakteristik olarak gözlenmez. Histolojik olarak ayrışma granüler tabakadadır ve üzerindeki epidermis nekrotik değildir. İlaç hipersensitivite sendromu (İHS) veya diğer adı ile DRESS'de SJS/TEN'in özellikle başlangıç dönemi ile karışabilir. İHS'de deri belirtilerine ek olarak kanda eozinofili veya atipik lenfositler, lenfadenopati ve sistemik tutulum karakteristikdir. SJS-TEN'de karaciğer enzimlerinde hafif bir yükselik görülür. Belirgin hepatit %10 olguda ortaya çıkar. Buna karşın İHS'de %50 olguda hepatit gelişir. İHS'de böbrek tutulumu interstisyel nefrit, SJS-TEN'de ise prerenal azotemi şeklindedir. Akciğer tutulumu İHS'de interstisyel ve alveolar infiltrasyon ile karakterizeyken TEN'de epitelyal hücrelerde nekroz şeklindedir. Yüz ödemi İHS için deri hassasiyeti ise SJS/TEN için tipiktir. Histopatoloji ayırıcı tanıda önemli bir diğer araçtır. Paraneoplastik pemfigusda başlangıç yavaştır ve uzun süreli bir seyir görülür. Lezyonlar polimorfiktir; büllöz, likenoid, eritema multiforme benzeri lezyonlar görülebilir. Akantoliz saptanabilir. Direk immünfloresan test pozitifdir. Akut GVH hastalığı genellikle kök hücre transplantasyonundan 4 hafta sonra gelişir. Deride kaşıntı ve hassasiyeti izleyerek morbiliform bir döküntü başlar. Şiddetli olgularda lezyonlar yaygınlaşır ve epidermal nekrozla sonlanabilir. Döküntü SJS/TEN'in tersine uçlardan başlar ve klinik ve histolojik olarak folikül merkezlidir. Kawasaki hastalığında dudaklar ve konjonktivalar kırmızıdır. Ancak dudaklarda epidermal ayrışma, krutlanma ve konjonktivalarda eksüstasyon gözlenmez. Yine deri lezyonlarının üzerinde bül gelişimi gözlenmez. AGEP'de ana lezyon püstüldür. Prognozu daha iyidir; genellikle 15 gün içinde iyileşir. Mukozal tutulum varsa bile hafiftir. Patolojik olarak subkorneal veya intraepidermal püstül tipiktir; doğal olarak epidermal ayrışma daha yüzeyseldir. Su ile haşlanma, gazyağı ve parafin yanıkları ve kostik ajanlarla karşılaşma ayırıcı tanıda düşünülebilecek diğer durumlardır^{25,30-32}.

Prognoz

Hastalığın şiddeti ve verilen sağlık hizmetinin kalitesi hastalığın prognozunu ve doğal olarak da mortalite oranını belirler. Mortalite oranı SJS'de %5'in altındadır; TEN' de %30 kadardır³³. Sepsis ve çoklu organ yetmezliği en önemli ölüm nedenidir. Pulmoner emboli, yetişkin solunum sıkıntısı sendromu, kalp yetmezliği, GIS kanaması ve sıvı, elektrolit düzensizliği sonucu gelişen böbrek yetmezliği diğer ölüm nedenleridir.

Son yıllarda, Bastuji-Garin ve ark.³⁴ tarafından TEN için geliştirilen bir ölçek, SCORTEN hastalığın şiddetini ve buna bağlı olarak da mortalite oranını tahmin etmede yaygın olarak kullanılmaktadır (Tablo 2). Mortaliteyi arttıran diğer faktörler; trombositopeni, lökopeni, hastaneye geç başvuru, başvuru öncesi antibiyotik veya kortikosteroid kullanımı, sorumlu ilacın yarılanma ömrünün uzun olması ve şiddetli tutulumlarda yanık ünitesine geç transferdir^{35,36,40,41}. Özellikle TEN'li hastaların öncelikle yanık merkezi, olası değilse yoğun bakım ünitelerinde takibi son yıllarda daha çok kabul görmeye başlanmıştır. McGee ve Munster³⁷ başvuru tarihinden itibaren 7 gün içinde yanık ünitesine transfer edilen hastalarda ölüm hızını %4 olarak, buna karşın 7 günden daha geç transfer edilenlerde %83 olarak bildirmişlerdir. Kelemen ve ark.³⁸ ise epidermal ayrışmanın görülmesinden itibaren 7 günden daha geç transfer edilen hastalarda 7 gün içinde transfer edilenlere göre hastanede kalış süresinin 2 kat daha uzun olduğunu göstermişlerdir.

Epidermal ayrışma oranı %35'den daha az olanlarda yüksek olanlara göre mortalite oranı belirgin şekilde düşüktür. Yine yaş ve BUN yüksekliği gibi ek faktörler mortalite hızını belirgin şekilde arttırmaktadır³⁹. Tüm bu faktörler göz önüne alınarak ya da SCORTEN ölçeği kullanılarak hastaların bu tip merkezlere erkenden transfer edilmesi öngörülebilir. Buna göre %35'in üzerinde epidermal ayrışması olan, 40 yaş üzeri hastalar, özellikle de ek hastalığı olanlar veya SCORTEN değeri ≥ 3 olan hastalar bu merkezlere hızla ulaştırılmalıdır.

Tedavi

Tedavinin en önemli basamakları; erken tanı ve şüpheli ilaç ya da ilaçların hemen kesilmesidir. Detaylı bir hikaye alınarak şüpheli ilaçlar saptanmalı ve yüksek risk taşıyanlar hemen kesilmelidir (en şüpheli ilaç döküntüden önceki 3 hafta içinde başlandı). Kısa yarılanma ömrü olan ilaçlarda bu önlemin mortalite oranını %26'dan %5'e düşürdüğü bildirilmiştir⁴⁰. Yarılanma ömrü uzun olanlarda ise bu önlemin değeri düşüktür⁴¹.

Tablo 2. *SCORTEN ölçeğini oluşturan unsurlar ve elde edilecek skora göre tahmini mortalite hızları

Özellikler	Puan	Puan	Mortalite Hızı (%)
Yaş ≥ 40 y	1	0-1	3,2
Eşlik eden malinensi	1	2	12,1
BUN >28 mg/dL (>10 mmol/L)	1	3	35,3
Glukoz >252 mg/dL (>14 mmol/L)	1	4	58,3
Nabız ≥ 120 /dk	1	5 veya $>$	90
Serum bikarbonat düzeyi <20 mmol/L	1		
Tutulan vücut yüzey alanı >10	1		

*: Bu ölçeğin hastanın başvurusundan itibaren ilk 24 saatte ve 3. gün kullanılması önerilmektedir. Pediatrik yaş grubundaki değeri henüz tam olarak bilinmemektedir.

Tedavi genel olarak 3 ana başlıkta ele alınabilir:

1. Destekleyici Tedavi; ideal bir destekleyici bakım halen en önemli ve etkili tedavi yaklaşımıdır. Bu hastalıkta çok sayıda disiplinin bir arada ve uyumlu çalışması son derece önemlidir. Hastanın yukarıda da özetlenen prognostik parametreler dikkate alınarak değerlendirilmesi ve mortalite oranı yüksek olanlarda hızlı bir şekilde yanık ünitesi veya yoğun bakım ünitesine transfer edilmesi son derece önemlidir. Özellikle yanık ünitelerinde bulunan altyapı, teknik donanım ve yetişmiş insan gücü şiddetli TEN hastalarının izlenmesi açısından daha uygundur. Destekleyici tedavinin temel öğeleri aşağıda özetlenmiştir:

• **Sıvı elektrolit dengesinin sağlanması ve beslenme desteği;** sıvı, elektrolit ve protein dengesi iyi izlenmeli ve dikkatlice düzenlenmelidir. Santral kateter kullanımından sepsis riski nedeniyle olabildiğince kaçınılmalıdır. Bu amaç için periferik damarların tercih edilmesi önerilmektedir. Hastaya yüksek kalori ve protein içeren diyetler önerilir. Hastanın iyi beslenebilmesi için nazogastrik tüp kullanılabilir; böylece protein kaybı azaltılır ve barsak atonisi önlenir⁴².

• **Diş ortam ısısının ayarlanması:** 30-32°C olmalıdır. Böylece deriden kalori kaybı azaltılır. Hastanın titremesi ve stresi engellenebilir.

• **İnfeksiyondan korunma ve gelişimiyle mücadele etme;** ikincil i1nfeksiyon ve sepsis riski nedeniyle dikkatli olunmalı, uygun steril koşullar oluşturulmalıdır. Doğrudan antibiyotik başlanması önerilmez; deri, mukozaya, kan vb. örneklerden yapılan kültürlerde üreme olursa, bu sonuca uygun antibiyotik seçilmelidir.

• **Göz bakımı;** erken dönemde göz belirtileri değerlendirilip gerekli önlemler alınmalıdır. Bu konuda öncelikle deneyimi olan bir göz hastalıkları uzmanından yardım istenmelidir. Genellikle yerel nemlendiriciler, antibiyotikler ve steroidli göz damlaları önerilir.

• **Solunum desteği;** solunum sistemi hızla değerlendirilmelidir. Pozisyonel direnaja ve destekleyici pulmoner bakım önemlidir. Gerekli durumlarda (akut hipoksi) mekanik ventilasyon düşünülmelidir.

• **Ağrı ve anksiyetenin kontrolü;** morfin gibi analjezikler ve diazepam gibi trankeşizanlar kullanılabilir. Bu durumda bu ilaçların solunum depresyonu yapabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

• **Diğerleri;** tromboemboli riski değerlendirilmeli ve gerekli durumlarda hasta heparinize edilmelidir. Stres ülseri gelişiminin önlenmesi önemlidir. Böylece olası bir GİS kanaması engellenebilir. Kontraktür gelişimini önlemek için fiziksel tedaviler planlanmalıdır.

2. Yerel Tedavi; Büyük sağlam büller dikkatle direne edilmeli, küçük büller olduğu gibi bırakılmalıdır. Kıvrım bölgelerindeki nekrotik epidermis infeksiyon riskini azaltmak için nazikçe çıkarılabilir. Oral ve nazal debris uygun şekilde ve nazikçe temizlenebilir. Antiseptik gargaralar kullanılabilir. Anogenital bölgedeki erozyonlar için antiseptik özellikte ilaçlar kullanılabilir. Bu amaçla Povidon iyodin, klorheksidin veya gümüş nitrat seçilebilir. Gümüş sülfadiyazın kullanılmamalıdır. Epidermis ayrıldıktan sonra erode alanlar yapay membranlarla veya biyolojik örtülerle kapatılabilir. Bu uygulama ağrıyı azaltırken, epiteliyasyonu hızlandırır ve infeksiyon riskini azaltır⁴².

3-Sistemik Tedavi;

Hastalığın özelliği nedeniyle geniş serili, karşılaştırmalı, kanıt düzeyi yüksek çalışmalar gerçekleştirilememektedir. Bu nedenle tedavide çok sayıda seçenek kullanılmasına rağmen etkinliği kanıtlanmış bir ilaç bulunmamaktadır⁴³.

Kortikosteroidlerin tedavideki yeri halen tartışmalıdır. Bazı yazarlar olayın hemen başlangıcında, kısa süreli ve yüksek dozlarda kullanılan kortikosteroidlerin (100-1000 mg/g dozunda 3-4 gün süreyle, intravenöz metil prednisolon veya deksametazon 1,5 mg/kg/g, 3 gün) etkili olabileceği üzerinde durmaktadır⁴⁴. Yakın tarihli bir çalışmada, 2000-2008 yılları arasında hastanemizde SJS-TEN tanısı konan ve tedavi edilen ardışık 20 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalardan 14'üne uygulanan, kısa süreli (5 gün), 1-2,5 mg/kg arasında değişen dozlarda sistemik kortikosteroid tedavisinden hastaların tümünde olumlu yanıt alınmış ve mortalite gözlenmemiştir. Bu hastalarda, döküntünün başlaması ile sorumlu olduğu düşünülen ilacın kesilmesi arasında geçen süre ortalama 2,2 gün, tedaviye başlanmasına kadar geçen süre ise ortalama 3,4 gündü. Sonuçlarımız, özellikle ilaç nedenli SJS-TEN'de erken başlanan kortikosteroid tedavisinin sorumlu ilacın hemen kesilmesi yanında tamamlayıcı bir tedavi yöntemi olabileceğini düşündürmekteydi⁷. Son yıllarda oldukça iyi sonuçlar bildirilen bir diğer uygulama ise intravenöz immünglobulin-G (İVİG)'nin, 0,2-0,75 g/kg dozunda ardışık olarak 4 gün kullanımıdır. Deri döküntüsünden itibaren ilk 4 günde tedavi alan hastalarda, ilaç hastalığın ilerlemesini hızla durdurmakta ve epiteliyasyonu hızlandırmaktadır⁴⁵. Toplam doz olarak 3-4 g/kg'lık dozlar daha düşük dozlara göre etkili bulunmuştur⁴⁶.

Şu ana kadar yapılan en geniş serili çalışma, EuroSCAR çalışması olarak bilinen, Fransa ve Almanya'dan toplam 281 hastanın retrospektif değerlendirmesidir. Bu çalışmada kortikosteroid, İVİG veya bu tedavilerin kombinasyonunun sadece destekleyici tedavi alan gruba göre mortalite oranında olumlu bir değişikliğe yol açmadığı saptanmıştır⁷. Plazmaferez⁴⁷, siklosporin⁴⁸, siklofosfamid⁴⁹ anti-TNF- α ajanları⁵⁰ ve nötropenili SJS-TEN olgularında granülosit koloni stimüle edici faktör⁵¹ bu alanda kullanılan diğer seçeneklerdir.

Kaynaklar

1. Roujeau JC: The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. J Invest Dermatol 1994;102:28-30.
2. 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;131:539-43.
3. 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;129:92-6.
4. Alpsoy E: Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizis. Pediyatrik Dermatoloji. Ed. Tüzün Y, Kotoğyan A, Serdaroğlu S, Çokuğraş H, Tüzün B, Mat MC. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2005;389-95.
5. Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC: Toxic epidermal necrolysis(Lyell syndrome). J Am Acad Dermatol1990;23:1039-58.
6. Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, et al: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Autoimmun Rev 2008;7:598-605.

7. Dicle O, Yılmaz E, Alpsoy E: Stevens-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz: Retrospektif Bir Değerlendirme. *Türkdern* 2009;43:15-20.
8. Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991;127:839-42.
9. Roujeau JC, Stern RS: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
10. Yazar Ş, Tosun F, Yılmaz E: Antralin uygulanmasına bağlı toksik epidermal nekrolizis. *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* 1989;23:197-200.
11. Demiral AN, Yerebakan O, Simsir V, Alpsoy E: Amifostine induced toxic epidermal necrolysis during radiotherapy: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:477-9.
12. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schopf E: Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol* 1993;129:1059.
13. Duncan KO, Tigelaar RE, Bolognia JL: Stevens-Johnson syndrome limited to multiple sites of radiation therapy in a patient receiving phenobarbital. *J. Am. Acad. Dermatol* 1999;40:493-6.
14. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A: Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000;83:347-52.
15. Koh MJA, Tay YK: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:54-60
16. Mockenhaupt M: Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009;7:142-60.
17. Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R: Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987;123:1171-3.
18. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004; 428:86.
19. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, et al: HLA-B locus in Japanese patients with antiepileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics* 2008; 9:1617-22.
20. Ferrell PB Jr, McLeod HL: Carbamazepine, HLA-B-1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008; 9:1543-6.
21. Roujeau JC: Drug-induced toxic epidermal necrolysis. II. Current aspects. *Clin Dermatol* 1993;11:493-500.
22. Shear NH, Spielberg SP, Grant DM, Tang BK, Kalow W: Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986;105:179-84.
23. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, et al: Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;134:710-4.
24. Akman A, Alpsoy E: Eritema Multiforme, Steven-Johnson Sendromu ve Toksik Epidermal Nekroliz (Lyell Sendromu). *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006;2:6-15.
25. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM: Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:181-200.
26. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, Lange F, Fleury-Feith J, Delclaux C, et al: Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23:1237-44.
27. De Rojas MV, Dart JKG, Saw VPJ: The natural history of Stevens-Johnson syndrome: patterns of chronic ocular disease and the role systemic immunosuppressive therapy. *Br J Ophthalmol* 2007;91:1048-53.
28. Guendry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M: Risk factors for the development of ocular complications of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145:157-62.
29. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;14:333:1600-7.
30. Hanakawa Y, Schechter NM, Lin C, Garza L, Li H, Yamaguchi T, et al: Molecular mechanisms of blister formation in bullous impetigo and staphylococcal scalded skin syndrome. *J Clin Invest* 2002;110:53-60.
31. Wolf R, Matz H, Marcos B, Orion E: Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms vs toxic epidermal necrolysis: the dilemma of classification. *Clin Dermatol* 2005;23:311-4.
32. Roujeau JC: Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology* 2005;209:123-9.
33. Ghislain PD, Roujeau JC: Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002;8:5.
34. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Berocchi M, et al: SCORTEN: a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
35. Westly ED, Wechsler HL: Toxic epidermal necrolysis: granulocytic leukopenia as a prognostic indicator. *Arch Dermatol* 1984;120:721-6.
36. Engelhardt SL, Schurr MJ, Helgeson RB: Toxic epidermal necrolysis: an analysis of referral patterns and steroid usage. *J Burn Care Rehabil* 1997;18:520-4.
37. 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.
38. Kelemen JJ III, Cioffi WG, McManus WF, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr: Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg* 1995;180:273-8.
39. Revuz J, Penso D, Roujeau J-C, et al: Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160-5.
40. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, et al: Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2006;126:272-6.
41. 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;136:323-7.
42. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE: Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153:241-53.
43. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, et al: Effects of treatment 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;58:33-40.
44. Kardaun SH, Jonkman MF: Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-8.
45. Yeung CK, Lam LK, Chan HH: The timing of intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol* 2005;30:600-2.
46. Mittmann N, Chan B, Knowles S, et al: Intravenous immunoglobulin use in patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2006;7:359-68.
47. Chaidemenos GC, Chrysomallis F, Sombolos K, Mourellou O, Ioannides D, Papakonstantinou M: Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997;36:218-21.
48. Renfro L, Grant-Kels JM, Daman LA: Drug-induced toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin. *Int J Dermatol* 1989;28:441-4.
49. Heng MC, Allen SG: Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:778-86.
50. Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U, Braathen LR, Yawalkar N: Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF- α treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:923-4.
51. Goulden V, Goodfield MJ: Recombinant granulocyte colony-stimulating factor in the management of toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;135:305-6.