

# Toksyczna nekroliza naskórka

## *Toxic epidermal necrolysis*

Mariusz Puszczewicz, Marta Ociepa-Zawal

Katedra i Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna w Poznaniu, kierownik Katedry i Kliniki dr hab. med. Mariusz Puszczewicz

**Słowa kluczowe:** toksyczna nekroliza naskórka, sulfonamidy, toczeń układowy.

**Key words:** toxic epidermal necrolysis, sulphonamides, lupus erythematosus.

### Streszczenie

Toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) to zagrażająca życiu choroba skóry i błon śluzowych, rozwijająca się po ekspozycji na niektóre leki. Powstające w keratynocytach metabolity leków stymulują produkcję TNF- $\alpha$ , który aktywuje apoptozę kolejnych komórek naskórka. Toksyczna nekroliza naskórka objawia się rumieniem wielopostaciowym, złuszcżającymi się pęcherzami i martwicą, prowadzącymi do spękania dużych powierzchni naskórka. Zmiany dotyczą skóry i błon śluzowych. Śmiertelność w zespole Lyella wynosi 30–40%. Chorych leczy się objawowo, stosując odpowiednie nawodnienie i profilaktykę zakażeń. Podejmowano próby leczenia przyczynowego (glikokortykosteroidy, cyklosporyna A, cyklofosfamid, immunoglobuliny podawane dożylnie), lecz wyniki dotyczące skuteczności leczenia są sprzeczne.

### Summary

Toxic epidermal necrolysis (TEN, Lyell's syndrome) is a life-threatening disease of the epidermis and mucous membranes, appearing after exposure to certain drugs. The metabolites of drugs produced in keratinocytes activate the in situ synthesis of TNF- $\alpha$  followed by the process of apoptosis. The symptoms of TEN are erythema multiforme, flaccid bullae and epidermal necrosis followed by massive loss of epidermis of skin and mucosa as well. TEN mortality rate is between 30% to 40%. The therapy of TEN patients includes monitoring of fluid balance and the prevention of systemic infections. Specific therapy for TEN (corticosteroids, cyclosporin A, cyclophosphamide, iv immunoglobulin) is still controversial.

### Wstęp

Toksyczna nekroliza naskórka (*toxic epidermal necrolysis* – TEN, zespół Lyella) jest zagrażającą życiu chorobą skóry i błon śluzowych, rozwijającą się po zastosowaniu niektórych leków. Zespół po raz pierwszy został opisany w 1956 r. przez Alana Lyella [1], który ponad 20 lat później dokonał rozróżnienia pomiędzy toksyczną nekrolizą naskórka a zapaleniem pęcherzowym i złuszcżającym skóry (*staphylococcal scalded skin syndrome* – SSSS), zespołem o podobnych objawach, ale innej etiologii [2]. Zespół Lyella występuje u ok. 0,4–1,2 osoby na milion [3], większą częstość obserwowano u chorych z infekcją HIV [4], toczniem rumieniowatym

układowym [5, 6] i po przeszczepach allogenicznym [7]. Poza toksyczną nekrolizą naskórka, która stanowi najcięższą postać choroby, do pęcherzowych chorób skóry należą: rumień pęcherzowy wielopostaciowy (*erythema multiforme* – EM) i zespół Stevensa-Johnsona (*Stevens-Johnson syndrome* – SJS). Klasyfikacja opiera się na rozległości zmian skórnych i błon śluzowych [8]. Jeśli powierzchnia złuszczonego naskórka zajmuje mniej niż 10% powierzchni ciała i zmiany są miejscowe, to rozpoznaje się EM, jeśli zmiany są uogólnione, ale zajmują mniej niż 10% powierzchni ciała, rozpoznaje się zespół Stevensa-Johnsona, jeśli pomiędzy 10 a 29% powierzchni ciała – zespół nakładania SJS i TEN, a jeśli zmiany zajmują powyżej 30% powierzchni ciała – wów-

---

### Adres do korespondencji:

dr hab. med. Mariusz Puszczewicz, Klinika Reumatologiczno-Rehabilitacyjna i Chorób Wewnętrznych, Akademia Medyczna, ul. 28 Czerwca 1956 r. 135/147, 61-545 Poznań, tel./faks (0-61) 831 03 17, e-mail: puszcwicz@hotmail.com

czas rozpoznaje się toksyczną nekrolizę naskórka [9]. Według innych klasyfikacji EM należy do grupy chorób związanych z nadwrażliwością, natomiast zmiany pęcherzowe i martwica naskórka w SJS i TEN są wynikiem niepożądanego reakcji na leki [10, 11].

## Etiopatogeneza

W ponad 95% przypadków choroba wiąże się z ekspozycją na leki [12]. Największe ryzyko rozwoju TEN istnieje w pierwszym tygodniu leczenia i jest związane z przyjmowaniem sulfonamidów (ok. 4,5 przypadków zachorowań na tydzień na milion leczonych). Analizy retrospektywne wykazały, że najczęściej przyjmowanym przez chorych z TEN lekiem z tej grupy był kotrimoksazol. Pomimo podobieństw w budowie cząsteczek nie zaobserwowano TEN w trakcie leczenia diuretykami tiazydowymi czy pochodnymi sulfonylomocznika [13], zanotowano natomiast przypadki po celekoksybie [14]. Inne leki wywołujące TEN to leki przeciwdrgawkowe posiadające pierścień aromatyczny – karbamazepina (2,5 zachorowania na tydzień na milion leczonych), fenobarbital (1,2 zachorowania) oraz kwas walproinowy (0,7 zachorowania). Toksyczną nekrolizę naskórka mogą również wywołać niesteroidowe leki przeciwzapalne, głównie pochodne oksykamu – piroksykam i tenoksykam (2 zachorowania), ryzyko TEN u chorych leczonych tymi lekami było znamienne większe niż u chorych przyjmujących diklofenak i pochodne propionianu. Również antybiotyki: aminopenicylina (0,2 zachorowania), cefalosporyny (0,4 zachorowania), chinolony (0,3 zachorowania), a także allopurinol (1,5 zachorowania), acetaminofen i kortykosteroidy w dużych dawkach (1,5 zachorowania) mogą wywołać TEN [13].

Zaproponowano kilka hipotez mechanizmów prowadzących do rozwoju choroby. Według jednej z nich u osób predysponowanych genetycznie (obecność antygenów HLA-A29, B12, DR7) [15] metabolity niektórych leków wywołują w naskórku reakcję układu odpornościowego przypominającą reakcję typu przeszczep przeciwko gospodarzowi (*graft-versus-host disease*). Leki lub ich metabolity prezentowane przez antygeny MHC klasy I stymulują klonalny rozrost limfocytów T CD8+, które indukują apoptozę keratynocytów w mechanizmie zależnym od granzyму oraz nadekspresji receptorów DR (*death receptors*). W zmianach skórnych zaobserwowano nacieki z limfocytów T *uczulonych* na leki [16]. Badania *in vitro* wykazały, że limfocyty CD4+ i CD8+ uczulone na kotrimoksazol miały właściwości cytotoksyczne w stosunku do keratynocytów inkubowanych z IFN- $\gamma$  [17]. Wykazano również, że limfocyty CD8+ pochodzące od chorych z zespołem Lyella w odpowiedzi na leki prezentowane przez antygeny

MHC klasy I indukowały apoptozę keratynocytów związaną z aktywacją granzymu [18]. Według innej teorii, zmiany rozpoczynają się w samych keratynocytach, a reakcja limfocytów jest wtórna. U osób z wrodzonymi lub nabytymi defektami enzymów detoksykujących II fazy, jak ekspresja izoenzymów cytochromów P450 [19], niedobory glutationu u osób zakażonych HIV [20], czy u tzw. wolnych acetylatorów [21] powstające w keratynocytach metabolity leków wywierają bezpośrednie działanie cytotoksyczne, aktywując procesy apoptozy w mechanizmie zależnym od TNF- $\alpha$ . Produkcja TNF- $\alpha$  w keratynocytach jest stymulowana napływem jonów wapnia [11], wolnymi rodnikami [22] oraz nadmierną aktywacją receptora CD95 (Fas-R) i jego ligandu CD95L (Fas-L) [23]. Wydzielany przez keratynocyty TNF- $\alpha$  pobudza syntezę tego związku w sąsiednich komórkach, stymuluje też ekspresję cząsteczek adhezyjnych i antygenów MHC klasy II [24]. W naskórku pojawiają się nacieki makrofagów i komórek NK, które rozpoznają komórki prezentujące cząsteczki adhezyjne i produkują TNF- $\alpha$ . Wokół limfocytów T tworzących nacieki komórkowe pojawiają się ogniska martwicy wywołanej aktywacją perforyn. Wydaje się, że rozległa i gwałtownie rozwijająca się martwica naskórka jest skutkiem apoptozy pojedynczych keratynocytów i może zostać zahamowana tylko przez usunięcie martwych fragmentów naskórka, które za pośrednictwem cytokin indukują śmierć kolejnych komórek [11].

## Rozpoznawanie

Toksyczna nekroliza naskórka objawia się początkowo rumieniem wielopostaciowym, następnie powstają złuszczone i martwica, prowadzące do spękania dużych powierzchni naskórka (ryc. 1.) [25]. Zmiany pojawiają się również na błonie śluzowej jamy ustnej, dróg oddechowych, przewodu pokarmowego, narządów rodnych i narządu wzroku (ryc. 2.) [26]. W większości przypadków objawy występują do 2 mies. po ekspozycji na leki [25].

Plamista, bolesna i piekąca wysypka pojawiająca się na tułowiu i twarzy, rozprzestrzeniająca się na kończyny, często jest poprzedzona fazą zmian prodromalnych – gorączką, kaszlem i osłabieniem [27]. Zmiany plamiste zlewają się, tworząc duże, wiotkie, wypełnione płynem pęcherze, które pękają, następnie dochodzi do spękania dużych powierzchni naskórka. Zmiany ewoluują w ciągu kilku dni, ale czasami progresja może nastąpić w ciągu kilku godzin lub, rzadziej, w ciągu kilku tygodni. Charakterystyczne jest wystąpienie objawu Nikolskiego (oddzielanie się i złuszczenie naskórka przy niewielkim bocznym ucisku). Skóra pod złuszczone naskórkiem jest czerwona i obrzęknięta, głównym



**Ryc. 1.** Całkowita martwica naskórka w obrębie tułowia.

**Fig. 1.** Total epidermal necrosis in the trunk.

objawem jest ból. Około 1–3 dni przed pojawieniem się ubytków skóry pojawiają się obrzęki błony śluzowej jamy ustnej, powstają pęcherze, które pękają, tworząc owrzodzenia lub krwawe nadżerki pokrywane się szarymi pseudobłonami [28]. W 30% przypadków dochodzi do zajęcia układu oddechowego. Widoczne w bronchofiberoskopii złuszczenie nabłonka dróg oddechowych powoduje odkrztuszanie śluzowej wydzieliny, niedotlenienie i zmiany śródmiąższowe w obrazie radiologicznym klatki piersiowej [29]. W przebiegu choroby mogą wystąpić zapalenie spojówek, nadżerki rogówki z ropnymi wysiękami lub tworzeniem pseudobłon i bliznowaceniem w postaci zrośnięcia powiek ze spojówką. U wielu chorych występuje tęsknienie, może dojść do utraty płytek paznokciowych, na pozostałych pojawiają się typowe linie Beau. Opisano przypadki zajęcia narządów wewnętrznych – kłębuszkowego zapalenia nerek związanego z zaburzeniami immunologicznymi oraz ostrej martwicy cewek nerkowych na skutek zaburzeń hemodynamicznych [27].

Nie opisano swoistych dla zespołu zmian w wynikach badań laboratoryjnych lub obrazowych. Czasami może wystąpić leukopenia spowodowana migracją leukocytów do skóry [25], jak również zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, będące wynikiem utraty płynów.

W różnicowaniu należy przede wszystkim wziąć pod uwagę SSSS, który ma podobne objawy jak zespół Lyella, ale częściej występuje u dzieci, ma etiologię bakteryjną i różni się obrazem histologicznym. W TEN linia oddzielająca złuszczone naskórek przebiega w warstwie podnaskórkowej, a martwica obejmuje wszystkie warstwy naskórka, natomiast w SSSS linia ta przebiega w warstwie rogowej [30]. W TEN w zmienionym naskórku występują nacieki limfocytarne, badaniem immunohistochemicznym można wykazać obecność limfocytów T CD8+ cytotoksycznych. Pod uwagę należy również wziąć inne pęcherzowe zmiany skórne, jak pęcherzycę paraneoplastyczną (*paraneoplastic pemphigus*) czy pemfigoid, które rozpoczynają się mniej gwałtownie i nie towarzyszy im złuszczenie na-



**Ryc. 2.** Zajęcie błon śluzowych w przebiegu zespołu Lyella.

**Fig. 2.** Involvement of mucous membrane.

skórka, oraz szkarlatynę, w której dochodzi do złuszczenia naskórka, ale nie występują pęcherze.

Jak już wspomniano, u chorych z toczniem układowym zespół Lyella rozwija się częściej niż u innych chorych. Wydaje się, że w tych przypadkach toczień odgrywa rolę kofaktora, ale nie wpływa na przebieg choroby [31]. Opisano również chorych z rozpoznaniem toczniem lub takich, u których toczień rozpoznano później, z objawami TEN również w obrazie histologicznym. Nie znaleziono u nich związku pomiędzy wystąpieniem zespołu a przyjmowaniem leków. W odróżnieniu od chorych z klasycznym TEN zmiany rozwijały się stosunkowo wolno, nie występowały objawy narządowe, charakterystyczna była również obecność przeciwciał przeciwjadrowych w wysokich mianach oraz przeciwciał anty-Ro (SS-A) oraz rzadziej anty-La (SS-B).

Opisywany zespół objawów przypomina zespół Rowella, charakteryzujący się obecnością tocznia układowego z nawracającymi zmianami skórnymi przypominającymi EM oraz obecnością wymienionych przeciwciał i czynnika reumatoidalnego. Ponieważ jednak zespół Rowella ma przebieg łagodny, objawy TEN w przebiegu tocznia układowego określono nazwą TEN w przebiegu tocznia (*toxic epidermal necrolysis lupus associated* – TEN-LA) [31].

## Leczenie

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi są wczesne rozpoznanie i przeniesienie chorego na oddział intensywnej opieki lub oddział leczenia oparzeń, co zmniejsza ryzyko zakażeń [32]. Podstawę stanowi leczenie objawowe – utrzymanie normowolemii, normoglikemii, analgezja i zapobieganie zakażeniom skóry. Z powodu uszkodzenia błony śluzowej jamy ustnej i twarzy często niemożliwe jest podawanie pokarmów i chorzy powinni być żywieni przez sondę żołądkową. Ze względu

na ryzyko zakażenia związane z obecnością cewnika w żyłę główną nie zaleca się żywienia parenteralnego [33]. Chorzy z zespołem Lyella często wymagają wspomaganą wentylacji, wskazane jest jak najwcześniejsze wykonanie tracheostomii oraz, ze względu na uszkodzenie nabłonka dróg oddechowych, podawanie w nebulizacji roztworu NaCl oraz leków rozszerzających oskrzela. Ryzyko zapalenia płuc jest mniejsze u chorych kaszlących i aktywnie oczyszczających drzewo oskrzelowe z zalegającej wydzieliny [29]. Zażycie narządu wzroku wymaga konsultacji okulisty, częstego nawilżania i miejscowego leczenia antybiotykami.

Podjęto próby leczenia przyczynowego zespołu lekami modyfikującymi aktywność układu odpornościowego, czynnikami hamującymi powstawanie TNF- $\alpha$  oraz związkami antyapoptocycznymi.

Pomimo udowodnionego hamującego wpływu glikokortykosteroidów (GKS) na apoptozę keratynocytów indukowaną przez limfocyty T doniesienia dotyczące skuteczności leczenia kortykosteroidami są sprzeczne. GKS indukują syntezę inhibitora aktywatorów kaspaz biorących udział w procesach apoptozy, jak również hamują aktywność limfocytów T. Opisano pewne korzyści z podawania hydrokortyzonu w dawce do 1 g/dobę [34, 35], deksametazonu (8 mg/dobę w 2 dawkach), prednizolonu (60 mg/dobę) czy prednizonu (200–400 mg/dobę), ale sugeruje się, aby leczenie rozpoczynać we wczesnej fazie, zanim dojdzie do nekrozy naskórka, a przy braku skuteczności przerywać je w 3.–4. dobie [36]. Stosowanie glikokortykosteroidów jest jednak kontrowersyjne, ponieważ należą one do grupy leków wywołujących TEN [37], a ich podawanie w fazie złuszczenia naskórka zwiększa ryzyko rozwoju zakażeń, wydłuża czas hospitalizacji i zwiększa śmiertelność [38], dlatego wielu autorów nie zaleca ich podawania [39].

**Tabela I.** Czynniki ryzyka stanowiące o gorszym rokowaniu w zespole Lyella

**Table I.** A severity of illness score for Lyell's syndrome

Czynniki ryzyka
wiek powyżej 40 lat
tętno powyżej 120 uderzeń/min
obecność choroby nowotworowej
zajęcie ponad 10% powierzchni ciała
stężenie azotu mocznika w surowicy powyżej 10 mmol/l
stężenie wodorowęglanów we krwi poniżej 20 mmol/l
stężenie glukozy we krwi powyżej 14 mmol/l

Ze względu rolę komórek układu odpornościowego w mechanizmie powstawania objawów podejmowano próby leczenia immunosupresyjnego. Jednym ze stosowanych leków była cyklosporyna A, hamująca aktywność limfocytów T i makrofagów oraz syntezę TNF- $\alpha$  w keratynocytach [40]. Wyniki kilku badań klinicznych bez próby kontrolnej wskazują, że doustne lub dożylnie leczenie cyklosporyną w dawkach 3–5 mg/kg masy ciała na dobę przyspiesza gojenie naskórka, ale nie wpływa na zmniejszenie śmiertelności [41, 42]. Podjęto również próby leczenia cyklofosfamidem w dawkach 300 mg/dobę. Cyklofosfamid hamuje cytotoksyczność związaną z aktywnością układu odpornościowego [11]. Podawanie tego leku przyspieszało gojenie naskórka, zmniejszało ból i zwiększało odsetek przeżyć [43]. Stosując leki immunosupresyjne, należy jednak pamiętać o dużym ryzyku wystąpienia zakażeń i posocznicy.

Istnieją również doniesienia o skuteczności leczenia dożylnymi wlewami immunoglobulin w dawce 0,2–0,75 g/kg masy ciała na dobę przez 3–4 dni [44–46]. Ludzkie immunoglobuliny hamują oddziaływanie pomiędzy Fas-R a Fas-L i zapobiegają apoptozie keratynocytów [11, 44]. Nie wszyscy jednak autorzy potwierdzają korzyści płynące z ich stosowania [47].

Opisano również próby podawania monoklonalnych przeciwciał przeciw TNF- $\alpha$  (infliksimab) w jednorazowej dawce 5 mg/kg masy ciała, co hamowało gwałtowną progresję zmian [48]. Konieczne są jednak wyniki badań dotyczących skuteczności tego leku w większej grupie chorych.

Ze względu na właściwości hamujące syntezę mRNA dla TNF- $\alpha$  przez pentoksyfilinę podejmowano próby podawania dużych, 1–2 g/dobę, dożylnych dawek tego leku u chorych z TEN. W opisanych przypadkach uzyskano poprawę stanu chorych, ale konieczna jest weryfikacja tych doniesień [49].

W leczeniu TEN stosowano również acetylocysteinę hamującą powstawanie wolnych rodników, TNF- $\alpha$ , a także blokującą ekspresję antygenów na powierzchni keratynocytów [50]. Badania kliniczne nie wykazały jednak skuteczności tego leku w zapobieganiu wystąpieniu działań niepożądanych podczas stosowania kotrimoksazolu u chorych zakażonych HIV. Nie powiodło się również stosowanie inhibitora TNF- $\alpha$  – talidomidu, który zwiększał śmiertelność w porównaniu z grupą kontrolną [51].

W celu oczyszczenia surowicy z leku wywołującego TEN i jego metabolitów w leczeniu stosowano również plazmaferezę. Metoda jest jednak kosztowna, a jej stosowanie niesie podobne ryzyko, jak przy przetoczeniach preparatów krwiopochodnych. Nie udowodniono również wyraźnych korzyści z jej stosowania [27, 52].



## Rokowanie

Śmiertelność w zespole Lyella wynosi 30–40%. Rokowanie pogarszają: wiek powyżej 40. roku życia, pojawienie się niewydolności oddechowej, hiperglikemii lub mocznicy. Bastuji-Garten i wsp. [53] opracowali w 2000 r. skalę SCORTEN, dzięki której na podstawie 7 parametrów można oszacować rokowanie w zespole Lyella (tab. I).

U chorych, u których występuje 1 i mniej niż 1 czynnik ryzyka, odsetek przypadków śmiertelnych wynosi 3%, u chorych z 2 czynnikami ryzyka – 12%, u chorych z 3 czynnikami – 35%, z 4 – 58%, a z 5 i więcej – 90% [25, 53].

Najczęstszą przyczyną śmierci chorych z zespołem Lyella jest posocznica rozwijająca się w wyniku zakażenia bakteryjnego lub grzybiczego skóry i błon śluzowych. Uszkodzenie błon śluzowych może powodować krwawienie z przewodu pokarmowego, niewydolność układu oddechowego i zaburzenia widzenia. Utrata płynów z odstoniętych powierzchni skóry i niemożność doustnego przyjmowania pokarmów przyczyniają się do powstawania zaburzeń elektrolitowych, ostrej niewydolności nerek i wstrząsu [27].

## Piśmiennictwo

1. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68: 355-61.
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. *Br J Dermatol* 1979; 100: 69-86.
3. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990; 126: 37-42.
4. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, et al. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1059.
5. Bielsa I, Herrero C, Font J, et al. Lupus erythematosus and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 1265-7.
6. Burge SM, Dawber RP. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 665-6.
7. Pion IA, Bystryń JC. Expression of toxic epidermal necrolysis in grafted skin is donor-site dominant. *Arch Dermatol* 1993; 129: 1057-8.
8. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-6.
9. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005; 153: 241-53.
10. Roujeau JC. The spectrum of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a clinical classification. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 285-305.
11. Paquet P, Pierard GE, Quatresooz P. Novel treatments for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 205-16.
12. Freedberg IM EA, Wolff K, Austen KF, et al. Stevens-Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis. In: McGraw-Hill, ed. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 5th ed. New York 1999; 644-54.
13. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-7.
14. Knowles S, Shapiro L, Shear NH. Should celecoxib be contraindicated in patients who are allergic to sulfonamides? Revisiting the meaning of "sulfa" allergy. *Drug Saf* 2001; 24: 239-47.
15. Schwartz RA DM. The erythema multiforme spectrum: pathogenesis, pathology and the pemphigus spectrum. *Post Dermatol* 1998; 15: 7-23.
16. Pichler WJ. T cells in drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2002; 2: 9-15.
17. Schnyder B, Frutig K, Mauri-Hellweg D, et al. T-cell-mediated cytotoxicity against keratinocytes in sulfamethoxazol-induced skin reaction. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 1412-7.
18. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 728-33.
19. Wolkenstein P, Charue D, Laurent P, et al. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. Role in toxic epidermal necrolysis caused by sulfonamides and anticonvulsants. *Arch Dermatol* 1995; 131: 544-51.
20. Lee BL, Wong D, Benowitz NL, Sullam PM. Altered patterns of drug metabolism in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 529-35.
21. Wolkenstein P, Carriere V, Charue D, et al. A slow acetylator genotype is a risk factor for sulphonamide-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Pharmacogenetics* 1995; 5: 255-8.
22. Lerner LH, Qureshi AA, Reddy BV, et al. Nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 196-9.
23. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003; 162: 1515-20.
24. Paquet P, Pierard GE. Differential pathomechanisms of epidermal necrolytic blistering diseases. *Int J Mol Med* 2002; 10: 695-9.
25. Garra GP VP. Toxic Epidermal Necrolysis. [www.emedicine.com/EMERG/topic599.htm](http://www.emedicine.com/EMERG/topic599.htm), 2005.
26. Magina S, Lisboa C, Leal V, et al. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2003; 207: 33-6.
27. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 351: 1417-20.
28. Ayangco L, Rogers RS, 3rd. Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin* 2003; 21: 195-205.
29. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997; 23: 1237-44.
30. Wagner FF, Flegel WA. Toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1996; 334: 922; author reply 923.
31. Mandelcorn R, Shear NH. Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: a novel manifestation of lupus? *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 525-9.

32. 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.
33. Coss-Bu JA, Jefferson LS, Levy ML, et al. Nutrition requirements in patients with toxic epidermal necrolysis. *Nutr Clin Pract* 1997; 12: 81-4.
34. Finlay AY, Richards J, Holt PJ. Intensive therapy unit management of toxic epidermal necrolysis: practical aspects. *Clin Exp Dermatol* 1982; 7: 55-60.
35. Simons HM. Acute life-threatening dermatologic disorders. *Med Clin North Am* 1981; 65: 227-43.
36. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 101-5.
37. Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, et al. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995; 13: 669-72.
38. Kelemen JJ, 3rd, Cioffi WG, McManus WF, et al. Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 273-8.
39. Murphy JT, Purdue GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1997; 18: 417-20.
40. Paquet P, Pierard GE. Would cyclosporin A be beneficial to mitigate drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Dermatology* 1999; 198: 198-202.
41. Jarrett P, Ha T, Snow J. Toxic epidermal necrolysis and cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1997; 22: 254.
42. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000; 48: 473-8.
43. Frangogiannis NG, Boridy I, Mazhar M, et al. Cyclophosphamide in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *South Med J* 1996; 89: 1001-3.
44. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-3.
45. Stella M, Cassano P, Bollero D, et al. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology* 2001; 203: 45-9.
46. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26-32.
47. Brown KM, Silver GM, Halerz M, et al. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil* 2004; 25: 81-8.
48. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC, et al. Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2002; 146: 707-9.
49. Sanclemente G, De la Roche CA, Escobar CE, et al. Pentoxifylline in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol* 1999; 38: 878-9.
50. Redondo P, Subira ML. N-acetylcysteine inhibits production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1238, 1241.
51. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 352: 1586-9.
52. Furubacke A, Berlin G, Anderson C, et al. Lack of significant treatment effect of plasma exchange in the treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Intensive Care Med* 1999; 25: 1307-10.
53. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149-53.