

## PROBLEMY PIELĘGNACYJNE PACJENTKI Z TOKSYCZNĄ NEKROLIZĄ NASKÓRKA – OPIS PRZYPADKU

### Nursing problems of a patient with the toxic epidermal necrolysis – case report



Mariola Ej dys, Olga Biel an

Katedra Pielęgniarstwa, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie

Pielęgniarstwo Chirurgiczne i Angiologiczne 2016; 1: 16–20

Praca wpłynęła: 26.04.2015; przyjęto do druku: 7.10.2015

Adres do korespondencji:

mgr **Mariola Ej dys**, Katedra Pielęgniarstwa, Uniwersytet Warmińsko-Mazurski w Olsztynie, ul. Żołnierska 14 C, 11-041 Olsztyn, e-mail: mariola.ejdys@uwm.edu.pl

#### Streszczenie

Celem pracy jest przedstawienie najważniejszych problemów pielęgnacyjnych pacjentów z toksyczną nekrolizą naskórka (*toxic epidermal necrolysis* – TEN), a także metod ich skutecznego rozwiązywania oraz zapobiegania ich ponownemu wystąpieniu.

Badaniem objęto pacjentkę w wieku 40 lat, hospitalizowaną w Klinice Dermatologii w 2013 r. Chora została przyjęta do Kliniki po raz pierwszy w trybie pilnym z powodu reakcji polekowej, która wystąpiła po przyjęciu leku przeciwdrgawkowego – lamotryginy. Dotychczas jest leczona, bez występowania polekowych reakcji alergicznych.

Zastosowano metodę indywidualnego przypadku, wykorzystano technikę wywiadu, analizę dokumentacji medycznej oraz obserwację pielęgniarską.

Częstość występowania TEN ocenia się na 0,4–1,2 przypadku na milion osób w ciągu roku. Na plan pierwszy w obszarze opieki pielęgniarskiej wysuwa się konieczność izolacji chorego ze względu na ryzyko posocznicy poprzez uszkodzony naskórek i błony śluzowe. Podstawowe zadania w opiece pielęgniarskiej wynikają z konieczności realizacji funkcji opiekuńczej, leczniczej i profilaktycznej. Główne problemy pielęgnacyjne w opiece nad pacjentem wynikają z podstawowych objawów chorobowych i dolegliwości zgłaszanych przez chorego oraz problemy potencjalnie związane z ryzykiem zakażenia ogólnoustrojowego. Zadaniem pielęgniarki jest przekazanie choremu istotnych informacji dotyczących samoopieki i samopielęgnacji w okresie rekonwalescencji.

Zespół TEN uszkadza wiele narządów wewnętrznych, skórę oraz błony śluzowe, co może powodować stan zagrożenia życia. Czynnikiem wywołującym najczęściej są leki, rzadziej infekcje wirusowe. Konieczne jest monitorowanie bólu oraz właściwe jego leczenie.

**Słowa kluczowe:** toksyczna nekroliza naskórka, problemy pielęgnacyjne, reakcje polekowe.

#### Summary

The aim of this study is to present the main problems existing in patients with toxic epidermal necrolysis (TEN), as well as showing the methods of effective resolution and to prevent their recurrence.

The study included a 40 year old patient, who was hospitalized in the clinic of dermatology in 2013. The woman was admitted to the hospital for the first time because of the urgency of drug reactions, which occurred after taking anticonvulsant – lamotrigine. Previously treated, without instances of drug-induced allergic reactions.

There were used methods of using the technique of the individual case history, analysis of medical records and follow-up care.

The incidence of TEN is estimated to be 0.4-1.2 cases per million people per year. At the forefront in the area of nursing care extends to the isolation of the patient due to the risk of sepsis through broken skin and mucous membranes. The basic tasks in nursing care arise from the need to implement functions care, curative and preventive. The main issues nursing patient care resulting from basic symptoms and the symptoms reported by the patient and the potential problems associated with the risk of systemic infection. The task of nurses is to provide relevant information on the patient self-care and self care during convalescence.

Toxic epidermal necrolysis damages many organs, skin and mucous membranes, which can cause life-threatening condition. Drugs are the most common causative agent of TEN, rarely viral infections. It is necessary to monitor the pain and its proper treatment.

**Key words:** toxic epidermal necrolysis, care problems, drug reactions.

## Wstęp

Współczesna klasyfikacja reakcji alergicznych na leki z towarzyszącymi zmianami skórnymi obejmuje różnego rodzaju osutki skórne, rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona oraz toksyczną nekrolizę naskórka. Klasyfikacja ta opiera się głównie na zmianach morfologicznych, nie określa natomiast przyczyny danego typu reakcji.

W literaturze przedmiotu rumień wielopostaciowy (*erythema multiforme*) definiuje się jako obrzękowe sinoczerwone rumienie, dobrze odgraniczone od otoczenia, niekiedy z obecnością na ich powierzchni pęcherzy powstające w wyniku ostrej reakcji polekowej [1, 2]. Typowe zmiany kliniczne to wykwyty przypominające tęcza lub tarczę strzelecką, najczęściej zlokalizowane na dystalnych częściach kończyn dolnych. Niemniej jednak kształt poszczególnych zmian skórných może być nieregularny, a w przypadkach o cięższym przebiegu na skórze mogą występować rozległe, fioletowe obszary martwicy [3, 4]. W zależności od rodzaju i nasilenia zmian skórných *erythema multiforme* może mieć różne formy – łagodniejszą (*minor*) i ciężką (*major*).

Do tak rozumianych poważnych reakcji alergicznych na leki z towarzyszącymi zmianami skórnymi należy zaliczyć zespół Stevensa-Johnsona (ZSJ) oraz zespół Lyella. Połączenie rumienia wielopostaciowego ze zmianami na błonach śluzowych jamy ustnej, narządów płciowych, niekiedy oczu, nosa, a także objawami ogólnymi obejmującymi mniej niż 10% powierzchni ciała nazywa się zespołem Stevensa-Johnsona. Natomiast obejmujące ponad 30% powierzchni ciała zmiany chorobowe – opisane po raz pierwszy w 1956 r. przez Alana Lyella – toksyczną nekrolizę naskórka (*toxic epidermal necrolysis* – TEN) [1–4]. Zespół Lyella charakteryzuje się zmianami zarówno rumieniowo-obrzękowymi, jak i pęcherzowymi, powodującymi podminowanie naskórka, a następnie jego spękanie na podłożu rumieniowym o dużej powierzchni. Początek schorzenia jest nagły i gwałtowny, a występujące zmiany skórne i śluzówkowe – symetrycznie obejmujące fałdy ciała, tułów, twarz i kończyny – są piekące i bolesne. Ponadto występujące nadżerki na błonach śluzowych, w tym także na błonach śluzowych układu oddechowego, prowadzą do niewydolności oddechowej. Uszkodzenie błon śluzowych układu pokarmowego może zaś powodować krwawienie z przewodu pokarmowego. Według literatury w przebiegu choroby dosyć często dochodzi do zajęcia błony śluzowej gałek ocznych z przekrwieniem spojówek, a u niektórych chorych mogą się tworzyć błony rzekome i zrosty [5]. Wszystko to sprawia, że powstają zmiany wielonarządowe dotyczące zarówno przewodu pokarmowego, jak i układu oddechowego oraz nerek.

Częstość występowania ZSJ i TEN ocenia się na 0,4–1,2 przypadku na milion osób w ciągu roku. Mając na

uwadze powyższe, warto dodać, że niektórzy pacjenci są genetycznie predysponowani do zachorowania. W tej sytuacji bardzo istotne jest szybkie rozpoznanie ZSJ i TEN, ponieważ oba zespoły mogą być przyczyną wielu powikłań, a nawet śmierci. Zejście śmiertelne, którego częstość szacuje się na 10–30% wśród pacjentów z ZSJ i TEN, jest najczęściej następstwem powikłań w postaci posocznicy lub zaburzeń elektrolitowych, wynikających ze znacznej utraty płynów [6, 7].

Do chwili obecnej udokumentowano związek między wystąpieniem objawów ZSJ i TEN a ponad 100 różnymi substancjami leczniczymi: antybiotykami, sulfonamidami, fluorochinolonami, minocykliną, cefalosporyną i penicyliną, lekami przeciwdrgawkowymi (lamotrygina, karbamazepina, fenytoina, fenobarbital), allopurynolem oraz niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, a także newirapiną i sertralina. Na marginesie warto dodać, że poza lekami nie udało się jednoznacznie zidentyfikować innych przyczyn ZSJ i TEN – prawdopodobnie pewną rolę odgrywają niektóre zakażenia. Stąd też leczenie tej w istocie samoograniczającej się choroby jest przedmiotem wielu kontrowersji wynikających z braku jednoznacznych standardów opieki pielęgniarskiej nad pacjentami z ZSJ i TEN [8].

Celem pracy jest przedstawienie najważniejszych problemów pielęgnacyjnych u pacjentki z TEN, a także metod ich skutecznego rozwiązywania oraz zapobiegania ich ponownemu wystąpieniu.

## Opis przypadku

Opisano przypadek chorej w wieku 40 lat, hospitalizowanej w Klinice Dermatologii w 2013 r. Pacjentka przebywająca w szpitalu była uwięziona w konkretne problemy zdrowotne, które zaburzały jej funkcjonowanie w sferze biopsychospołecznej. Studium przypadku posłuży do przedstawienia diagnozy pielęgniarskiej i podjętej interwencji przez pielęgniarkę. W tym celu niezbędne jest zgromadzenie danych o pacjentce. Ze względu na ciężki stan ogólny chorą od początku hospitalizowano w Klinice Dermatologii.

Kobieta została przyjęta w trybie pilnym do Kliniki Dermatologii z powodu odczynu polekowego po lamotryginie, uogólnionych zmian skórných drobnoplamiastych, zlewających się w większe powierzchnie zlokalizowane na skórze twarzy, tułowiu, dłoniach i stopach. Błony śluzowe jamy ustnej i nosa były niezmiennione. Występowało tylko niewielkiego stopnia zaczerwienienie spojówek. Chora była apatyczna o obniżonym nastroju.

W drugiej dobie pobytu na błonach śluzowych jamy ustnej oraz nosa wystąpiły pęcherze wypełnione surowiczym płynem. Jednocześnie pojawił się obrzęk powiek i śluzowo-ropne zapalenie spojówek. Zaobserwowano także pęcherze wypełnione surowiczym płynem.

nem obejmujące ponad 30% powierzchni skóry całego ciała. Pęcherze zlokalizowane na dłoniach pacjentki wypełnione były surowiczo-ropną treścią. U chorej wystąpiły dreszcze i dodatni objaw Nikolskiego. Zmianom skórnym towarzyszyły bardzo silne dolegliwości bólowe. Z tego powodu odizolowano pacjentkę, stworzono aseptyczne warunki poprzez jałową bieliznę osobistą i pościelową oraz temperaturę otoczenia 30°C. Zastosowano materac przeciwoleżynowy, a także założono cewnik Foley'a na stałe do pęcherza moczowego celem kontroli diurezy dobowej. Rozpoczęto również prowadzenie dobowego bilansu płynów. Pacjentce założono kaniulę obwodową, przez którą przetaczano płyny nawadniające, leki przeciwgorączkowe i przeciwbólowe, a także duże dawki metyloprednizolonu. Dodatkowo chora otrzymywała leki z grupy inhibitorów pompy protonowej oraz cyklosporynę A. Zewnętrznie odbarczano pęcherze z zachowaniem zasad aseptyki. Stosowano opatrunki ochronne z dichlorowodorku octenidyny, a na już odstąpiłą skórę właściwą – ochronne antyseptyczne opatrunki parafinowe gazowe z chlorheksydyną. Na odstąpiłą skórę właściwą twarzy stosowano kwas fesydowy celem zapobiegania zakażeniu skóry. Natomiast kąpiel pacjentki wykonywano z zastosowaniem nadmanganianu potasu.

Ze względu na nadżerki na błonach śluzowych jamy ustnej zastosowano dietę wysokobiałkową płynną oraz płukanie jamy ustnej Skinseptem Oral, wspomagająco stosowano Solcoseryl Dental. W wypadku okresowo występującego krwawienia z nadżerek w jamie ustnej stosowano kostki lodu do ssania. Do oczu na śluzowo-ropne zapalenie i nadżerki spojówek podawano krople prednizolonu na zmianę z ofloksacyną oraz sztuczne łzy, aby przeciwdziałać zrostom. Stosowano również okłady na oczy z *Natrium Chloratum* 0,9%.

W piątej dobie pobytu na twarzy, plecach, tułowi, klatce piersiowej i proksymalnych częściach kończyn górnych i dolnych wystąpiło rozległe spęzanie naskórka z odstąpieniem skóry właściwej.

W siódmej dobie zaobserwowano zblednięcie zmian skórných i zahamowanie tendencji do dalszego oddzielenia i spęzania naskórka.

Od ósmej doby leczenia pojawiła się powolna epitelializacja. W kolejnych dniach leczenia odnowa naskórka objęła ponad 80% powierzchni ciała. Na naskórkujące częściowo nadżerki stosowano natłuszczanie ciekłą parafiną, oliwą z pestek winogron oraz emolienty natłuszczające. W tym samym czasie na skórę twarzy aplikowano kwas fesydowy na zmianę z *Sulfathiazolum natricum*.

W piętnastej dobie chorą wypisano do domu z zaleceniem unikania przebywania na słońcu ze względu na możliwość powstawania przebarwień skóry w miejscach uprzednio zajętych zmianami chorobowymi. Równocześnie na odstąpięte okolice skóry twarzy i dłoni zalecono stosowanie kremów z wysokimi filtra-

mi słonecznymi UVA i UVB. Ponadto przekazano informację o niemożności przyjmowania lamotryginy oraz leków o podobnej budowie chemicznej ze względu na możliwość reakcji krzyżowych i duże prawdopodobieństwo wystąpienia ostrej reakcji polekowej. Poinformowano również o konieczności zgłaszania się chorej na systematyczne wizyty kontrolne do poradni dermatologicznej i okulistycznej.

## Omówienie

Toksyczna nekroliza naskórka jest ciężkim, zagrażającym życiu zespołem chorobowym prowokowanym przez leki [9–11]. W opisanym przypadku istniał bezpośredni związek przyczynowo-skutkowy pomiędzy wystąpieniem choroby a przyjmowaniem lamotryginy. Stwierdzono, że stosowanie leków z tej grupy jest obarczone ryzykiem wystąpienia TEN [12–14]. W opisywanym przypadku rozległemu uszkodzeniu skóry i błon śluzowych towarzyszyły zmiany ogólnoustrojowe. Dynamika zmian była znaczna – w ciągu 48 godzin rozwinął się pełny obraz kliniczny. Obecność płaskich spęzających pęcherzy i płatowego oddzielenia naskórka na obszarze przekraczającym 30% powierzchni ciała oraz nagły początek objawów z występowaniem wysokiej gorączki spełniło kryteria rozpoznawcze TEN [15–18].

Ze względu na niejasny patomechanizm powstawania zespołu TEN postępowanie terapeutyczne polegało głównie na leczeniu objawowym. Zastosowano najbardziej efektywną metodę leczenia polegającą na natychmiastowym odstawieniu leku wywołującego objawy TEN. Zastosowano również właściwe nawilżanie i pielęgnację rozległych ran. W literaturze przedmiotu dotychczas nie opisano dużych badań z randomizacją i placebo w grupie kontrolnej oceniających skuteczność leczenia tych zespołów. W związku z tym zalecane schematy postępowania ustalono na podstawie badań *in vitro* i opisów serii przypadków, nie mają one zatem charakteru oficjalnego. Postępowanie w przebiegu ZSJ i TEN jest nieco inne niż w przypadku ciężkich oparzeń. Ośrodki leczenia oparzeń zapewniają doskonałą opiekę nad chorymi z rozległymi zmianami pęcherzowymi. Lekarze i pielęgniarki muszą być świadomi ryzyka powikłań układowych i zajęcia błon śluzowych (w tym gałki ocznej), pamiętając, że trudno przewidzieć, czy choroba będzie postępowała.

Stosowanie kortykosteroidów budzi wiele kontrowersji w co najmniej dwóch przypadkach. Po pierwsze – gdy istnieją wątpliwości, czy czynnikiem etiologicznym nie są wirusy lub bakterie – infekcja jest przeciwskazaniem do stosowania leków kortykosteroidowych. Po drugie – w przypadkach ciężkich zespołów, w których stosowanie leków o działaniu immunosupresyjnym u osób pozbawionych naskórka i narażonych na zakażenia może być szkodliwe. Ze względu na 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 czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (*tumor necrosis factor  $\alpha$*  – TNF- $\alpha$ ) w keratynocytach [19, 20]. Wyniki kilku badań klinicznych bez próby kontrolnej wskazują, że doustne lub dożylnie leczenie cyklosporyną w dawkach 3–5 mg/kg m.c. na dobę przyspiesza gojenie naskórka, co potwierdzono również w opisywanym przypadku [21, 22]. Stosując leki immunosupresyjne, trzeba pamiętać o dużym ryzyku wystąpienia zakażeń i posocznicy.

Należy zauważyć, że TEN jest chorobą wymagającą interdyscyplinarnej opieki medycznej w warunkach aseptycznych, ze ścisłym, stałym monitorowaniem podstawowych funkcji życiowych oraz jak najwcześniejszego wdrożenia intensywnego leczenia ogólnego, obejmującego możliwie najwięcej elementów biorących udział w patomechanizmie tej potencjalnie letalnej choroby [23–25].

W tym kontekście priorytetem w obszarze opieki pielęgniarskiej stała się konieczność izolacji chorej ze względu na olbrzymie ryzyko infekcji poprzez odśloniętą skórę właściwą i błony śluzowe. Kolejnym elementem opieki pielęgniarskiej było zmniejszenie dolegliwości bólowych z powodu szaro-fioletowych wypętnionych płynem surowicznym pęcherzy, które pękały z następczym tworzeniem się rozległych nadżerek. Dolegliwości te bardzo ograniczały funkcjonowanie pacjentki w zakresie czynności higienicznych i samoobsługowych. Kolejnym, niezwykle ważnym problemem u pacjentki były trudności z polykaniem ze względu na występujące nadżerki i uszkodzone błony śluzowe w jamie ustnej. W zapobieganiu zakażeniom i łagodzeniu bólu bardzo ważna jest odpowiednia higiena jamy ustnej. W dostępnym piśmiennictwie – z ostatnich pięciu lat [24–26] – znaleziono opis pacjenta z zespołem Lyella, który prezentował równie złożony obraz niewydolności wielu układów [27–29].

Główne trudności pielęgnacyjne w opiece nad takim pacjentem wynikają z podstawowych objawów chorobowych i dolegliwości zgłaszanych przez chorego oraz problemów potencjalnie związanych z ryzykiem wystąpienia posocznicy [30]. Pacjentka miała trudności z zaakceptowaniem choroby i dostosowaniem się do nowej sytuacji życiowej. W jej zachowaniu dominował żal i gniew, które utrudniały komunikację zarówno werbalną, jak i niewerbalną. Trzeba podkreślić, że świadome korzystanie i modelowanie komunikatów niewerbalnych w istotny sposób przyczynia się do poprawy poczucia bezpieczeństwa. Brak poczucia bezpieczeństwa sprawia, że u chorego może się rozwinąć depresja jako reakcja na chorobę.

Ważną częścią w obszarze opieki pielęgniarskiej była również edukacja pacjentki i zalecenia w zakresie

samoopieki i samopielęgnacji w okresie rekonwalescencji.

Z powodu braku jednoznacznego standardu opieki pielęgniarskiej w zespole TEN prowadzono opiekę opartą na najnowszych doniesieniach z piśmiennictwa światowego oraz doświadczeniach zespołu pielęgniarskiego Kliniki Dermatologii.

*Autorki deklarują brak konfliktu interesów.*

## Piśmiennictwo

- Silny W, Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D i wsp. Rumień wielopostaciowy. W: *Leksykon alergicznych chorób skóry i reakcji polekowych*. Silny W, Czarnecka-Operacz M, Jenerowicz D (red.). Wydawnictwo Medyczne Termedia, Poznań 2009; 118-120.
- Kruszewski J, Kowalski ML. Leki przeciwhistaminowe. W: *Standardy w alergologii*. Kruszewski J, Kowalski ML (red.). Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków 2010; 145-172.
- Placek WJ. Reakcje na leki. W: *Dermatologia*. Sterry W, Paus R, Burgdorf W, Placek WJ (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2009; 131-138.
- Owczarczyk-Saczonek AB, Placek WJ, Rybak-d'Obryn J i wsp. Toksyczna nekroliza naskórka spowodowana lekami. *Przeegl Dermatol* 2013; 100: 367-370.
- Drobnik G, Kaszuba A. Osutki polekowe. W: *Dermatologia. Poradnik lekarza praktyka*. Kaszuba A, Adamski Z (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2012; 80-96.
- Chyłowska M, Pietruszka-Chmara A, Szafranski T i wsp. Zespół Stevensa-Johnsona w świetle danych z piśmiennictwa i badań własnych. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2008; 3: 799-803.
- Silny W, Dańczak-Pazdrowska A, Smuszkiewicz P i wsp. Powodzenie terapeutyczne w przypadku toksycznej nekrolizy naskórka o niezwykle ciężkim przebiegu. *Postępow Dermatol Alergol* 2010; 4: 308-313.
- Paquet P, Piérard GE, Quatresooz P. Novel treatments for drug induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136: 205-216.
- Ghislain PD, Roujeau J. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatology Online* 2002; 8: 5-9.
- Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol* 2005; 23: 171-181.
- Skórka A. Toksyczna nekroliza naskórka. *Nowa Pediatria* 2001; 2: 26-28.
- Krajewska-Kuśak E. Rumień wielopostaciowy. W: *Dermatologia i wenerologia dla pielęgniarek*. Krajewska-Kuśak E (red.). Wydawnictwo Czelej, Lublin 2006; 52-54.
- Neneman-Hirsch A, Kapala W, Adamski Z. Stany zagrożenia życia w dermatologii, rola pielęgniarki w rozpoznawaniu i leczeniu stanów zagrożenia życia u pacjentów z chorobami skóry. W: *Pielęgniarstwo w chorobach skóry*. Adamski Z, Kapala W (red.). Wydawnictwo Uniwersytet im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań 2010; 342-348.
- Jabłońska S, Chorzeński T. Rumieniowe, rumieniowo-złuszczające i grudkowe dermatozy. W: *Choroby skóry*. Jabłońska S, Chorzeński T (red.). Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2000; 124-141.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH i wsp. *Dermatologia*. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2002; 383-407.
- Power WJ, Ghorashi M, Merayo-Llaves J, et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson/Toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995; 102: 1669-1676.
- Fritsch PO, Sidoroff A. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am J Clin Dermatol* 2000; 6: 349-360.
- Prendiville J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Adv Dermatol* 2002; 18: 151-173.

19. Zalewska-Puchata J, Majda A, Milewski M. Opieka nad pacjentem z kontaktowym zapaleniem skóry. W: Wybrane zagadnienia pielęgniarstwa specjalistycznego. Czupryna A, Wilczek-Rożyczka E (red.). Wolters Kluwer Polska, Kraków 2010; 317-351.
20. Kózka M. Skóra i błony śluzowe. W: Diagnostyka i interwencje pielęgniarskie. Kózka M, Płaszewska-Zywko L (red.). PZWL, Warszawa 2008; 183-206.
21. James T. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatric Annals* 2010; 39: 667-674.
22. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells or drug specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1209-1215.
23. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-1285.
24. Valerie-Allanore LL, Roujeau J. Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA (eds.). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, New York, NY 2012.
25. Blaszczyk B, Lason W, Czuczwar SJ. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions. *Pharmacological Reports* 2014; 3: 426-434.
26. Wang XQ, Lv B, Wang HF, et al. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reaction: Update data from 1999-2014. *J Clin Neurosci* 2015; 6: 1005-1011.
27. Zeng T, Long YS, Min FL, et al. Association of HLA-B\*1502 allele with lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese subjects: a meta-analysis. *Int J Dermatol* 2015; 4: 488-493.
28. McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 1018-1022.
29. Pągowska-Klimek I, Frieman P, Nowicki M i wsp. Toksyczna nekroliza naskórka. *Nowa Pediatria* 2001; 4: 39-44.
30. Puszczewicz M, Ociepa-Zawal M. Toksyczna nekroliza naskórka. *Reumatologia* 2006; 44: 353-358.