



**Ciencia Latina**  
Internacional

Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.  
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2024,  
Volumen 8, Número 3.

[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v8i3](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i3)

**REVISION SISTEMATICA SOBRE EL DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y  
MANEJO DE 2 ENTIDADES DENTRO DEL MISMO ESPECTRO DE LAS  
TOXICODERMIAS GRAVES, STEVENS-JOHNSON Y NECROLISIS  
EPIDÉRMICA TOXICA**

**Laura Kamila Pérez Alquichire**  
Universidad de Santander UDES, Colombia

**Jesús David González Martínez**  
Universidad autónoma de Bucaramanga, Colombia

**Karina Estefany González fuentes**  
Universidad de Santander Udes, Colombia

**Jesús Enrique Palacios Caicedo**  
Universidad Antonio Nariño, Colombia

**Danuil Julián Melo Ascanio**  
Universidad Metropolitana, Colombia

**Emilena Hernandez**  
Universidad de Pamplona, Colombia

**Corina Villareal**  
Universidad Cooperativa de Colombia

**Erika Durán**  
Universidad de Pamplona, Colombia

**Maritza Johanna Camacho Santamaria**  
Universidad de Santander, Colombia

DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v8i3.11554](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v8i3.11554)

## Revision Sistemática sobre el Diagnóstico Diferencial y Manejo de 2 Entidades Dentro del Mismo Espectro de las Toxicodermias Graves, Stevens–Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica

**Laura Kamila Pérez Alquichire<sup>1</sup>**

[laurakamilaperez@gmail.com](mailto:laurakamilaperez@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0008-2415-342X>

Médico General

Universidad de Santander UDES

Colombia

**Jesús David González Martínez**

[jgonzalez781@unab.edu.co](mailto:jgonzalez781@unab.edu.co)

<https://orcid.org/0009-0009-8365-3480>

Médico General

Universidad autónoma de Bucaramanga

Colombia

**Karina Estefany González Fuentes**

[estefanyg98@hotmail.com](mailto:estefanyg98@hotmail.com)

<https://orcid.org/0009-0006-5002-562X>

Médico General

Universidad de Santander Udes

Colombia

**Jesús Enrique Palacios Caicedo**

[enriquepalaca@gmail.com](mailto:enriquepalaca@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0003-8214-4541>

Médico General

Universidad Antonio Nariño

Colombia

**Danuil Julián Melo Ascanio**

[julian\\_9529-10@hotmail.com](mailto:julian_9529-10@hotmail.com)

<https://orcid.org/0009-0003-1077-2880>

Médico General

Universidad Metropolitana

Colombia

**Emilena Hernández**

[emilena0110@hotmail.com](mailto:emilena0110@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-4166-7023>

Médico General

Universidad de Pamplona

Colombia

**Corina Villareal**

[Corinavochoa@gmail.com](mailto:Corinavochoa@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0008-4836-1282>

Médico General

Universidad Cooperativa de Colombia

Colombia

**Erika Durán**

[erika\\_1609@hotmail.com](mailto:erika_1609@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-4166-7023>

Médico General

Universidad de Pamplona

Colombia

**Maritza Johanna Camacho Santamaria**

[mcamacho26@gmail.com](mailto:mcamacho26@gmail.com)

<https://orcid.org/0009-0007-6950-664X>

Médico general

Universidad de Santander Udes

Colombia

---

<sup>1</sup> Autor principal

Correspondencia: [laurakamilaperez@gmail.com](mailto:laurakamilaperez@gmail.com)

## RESUMEN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son enfermedades raras que se caracterizan por necrosis epidérmica generalizada y desprendimiento de la piel. Se asocian con una morbilidad y mortalidad significativas, y el diagnóstico y tratamiento tempranos son fundamentales para lograr resultados favorables para los pacientes. En esta revisión se abordarán los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Se identificaron múltiples proteínas (galectina 7 y RIP3) que son biomarcadores potenciales prometedores para SSJ/NET, aunque ambos aún se encuentran en fases iniciales de investigación. En cuanto al tratamiento, la ciclosporina es la terapia más eficaz para el tratamiento del SSJ, y una combinación de inmunoglobulina intravenosa (IVIg) y corticosteroides es más eficaz para la superposición SSJ/NET y NET. Debido a la naturaleza rara de la enfermedad, hay una falta de ensayos controlados aleatorios prospectivos y realizarlos en el futuro proporcionaría información valiosa sobre el tratamiento de esta enfermedad.

**Palabras clave:** síndrome de stevens-johnson, necrólisis epidérmica tóxica, reacciones adversas cutáneas a medicamentos

*Artículo recibido 28 abril 2024*

*Aceptado para publicación: 25 mayo 2024*



## **Revisão sistemática sobre diagnóstico diferencial e manejo de 2 Entidades Dentro do Mesmo Espectro de Toxicodermia Grave, Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica**

### **ABSTRACT**

Stevens–Johnson Syndrome (SSJ) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are rare diseases that are characterized by widespread epidermal necrosis and sloughing of skin. They are associated with significant morbidity and mortality, and early diagnosis and treatment is critical in achieving favorable outcomes for patients. In this scoping review were searched for publications that addressed recent advances in the diagnosis and management of the disease. Multiple proteins (galectin 7 and RIP3) were identified that are promising potential biomarkers for SSJ/NET, although both are still in early phases of research. Regarding treatment, cyclosporine is the most effective therapy for the treatment of SSJ, and a combination of intravenous immunoglobulin (IVIg) and corticosteroids is most effective for SSJ/TEN overlap and TEN. Due to the rare nature of the disease, there is a lack of prospective, randomized controlled trials and conducting these in the future would provide valuable insights into the management of this disease.

**Keywords:** stevens–johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, cutaneous adverse drug reactions



## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son emergencias dermatológicas caracterizadas por necrólisis epidérmica generalizada y desprendimiento. Se considera que tienen la misma fisiopatología y se clasifican según el área de superficie corporal (SAC) involucrada (tabla 1) (1). Estas son enfermedades raras y las tasas de incidencia reportadas varían según la ubicación. Frey et al (2) informó una incidencia de 5,76 casos de SSJ/NET por millón de personas por año en el Reino Unido entre 1995 y 2013. Hsu et al (3) informaron 9,2- 1,6 y 1,9 casos por millón de adultos por año en los EE. UU entre 2009 y 2012 para SSJ, SSJ/NET y NET, respectivamente. Yang et al. (4) informaron tasas de incidencia en Corea entre 2009 y 2013 de 3,96 a 5,03 y de 0,94 a 1,45 por millón de personas por año para SSJ y NET, respectivamente. En cuanto a la población pediátrica, Hsu et al. (5) informaron una tasa de incidencia de 5,3 y 0,4 casos por millón de niños para SSJ y NET, respectivamente. Además, las mujeres se ven afectadas con más frecuencia que los hombres en una proporción de aproximadamente 1,5:1 (6, 7, 8, 9, 10, 11). Las tasas de mortalidad son del 4,8 al 9 % para SSJ, del 19,4 al 29 % para SSJ/NET y del 14,8 al 48 % para NET (3, 6).

**Tabla 1.** Diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) basado en el área de superficie corporal (BSA) (%) involucrada

Diagnóstico Basado en BSA (%)	
SSJ	<10%
Superposición SSJ/NET	10-30%
NET	>30%

### Características clínicas

Las características clínicas son similares en todo el espectro de la enfermedad. La afectación cutánea está precedida por una etapa prodrómica de síntomas, como fiebre, malestar general, dolor de garganta y tos en la mayoría de los casos (12, 13, 14). La afectación subsiguiente de la piel y las mucosas es universal y típicamente aparece como máculas eritematosas o lesiones diana atípicas en el tronco que progresan hasta convertirse en áreas confluentes de eritema con centros oscuros, ampollas flácidas con un signo de Nikolsky positivo y láminas de epidermis denudada (15, 16). La gran mayoría de los pacientes tienen compromiso de la mucosa, con dos o más superficies mucosas involucradas hasta en el 80% de los casos (3). La afectación oral es más común, con mucositis y ulceración hasta en el 100%

de los casos ( 17 ). La afectación ocular también ocurre con frecuencia, con una gravedad que va desde la hiperemia conjuntival hasta el desprendimiento epidérmico completo de la superficie ocular. La consulta temprana con un oftalmólogo es fundamental para prevenir secuelas oculares a largo plazo (13, 17, 18, 19). La afectación ginecológica también varía en gravedad, pero se observa hasta en el 77 % de las pacientes (17).

### **Fisiopatología**

Las drogas son el desencadenante más común de SSJ/NET (Tabla 2), pero también se ha implicado una infección, más comúnmente neumonía por *Mycoplasma* (12, 15, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28). En hasta el 15-30% de los casos, no se puede identificar ningún agente agresor (1, 29). Si bien los factores desencadenantes de estas enfermedades han sido bien documentados, su fisiopatología aún no se ha dilucidado por completo. Se cree que son reacciones de hipersensibilidad de tipo IV mediadas por células T. Hay una serie de hipótesis con respecto a cómo las drogas generan una respuesta inmunológica para causar SSJ/NET (30, 31, 32, 33). El primero es el concepto hapteno/pro-hapteno, que establece que los fármacos de molécula pequeña se unirán covalentemente a las proteínas del suero, formando un complejo que es reconocido por ciertas moléculas HLA y presentado a las células T para generar una respuesta inmunitaria. La siguiente hipótesis, denominada concepto de interacción farmacológica ( $\pi$ ), establece que los fármacos químicamente inertes, que no pueden unirse covalentemente con las proteínas séricas, se unen directamente a las moléculas HLA, lo que conduce a la activación de las células T. La hipótesis final es el concepto de péptido alterado, que establece que los fármacos se unen dentro de los bolsillos de unión de HLA de una manera que altera la presentación de las proteínas propias a las células T, de modo que ya no se reconocen como propias, lo que lleva a una respuesta inmunitaria (30, 31, 32, 33). A pesar de la incertidumbre sobre el mecanismo exacto, el resultado final es la activación de las células T en respuesta a un fármaco o infección y necrosis epidérmica corriente abajo.



**Tabla 2.** Medicamentos comunes implicados en la patogenia del SSJ/NET.

Desencadenantes farmacológicos comunes del SSJ/NET	
Antiepilépticos	antibióticos
○ Lamotrigina	○ TMP-SMX
○ Fenitoína	○ Aminopenicilinas
○ Carbamazepina	○ Tetraciclinas
○ Ácido valproico	○ Cefalosporinas
○ Fenobarbital	Inhibidores de puntos de control inmunitarios
AINE	○ Nivolumab
Alopurinol	○ Pembrolizumab
Nevirapina	

Las primeras hipótesis postularon que la muerte de los queratinocitos estaba mediada por interacciones del ligando Fas soluble (sFasL) con el receptor Fas en la superficie de los queratinocitos (34). Estudios posteriores identificaron a la granulinsina como un mediador más importante de la apoptosis. Chung et al. (35) analizó el líquido de las ampollas de pacientes con SSJ/NET y encontró que los niveles de granulinsina eran de 2 a 4 veces más altos que los de perforina, granzima B y FasL. Además, la reducción de los niveles de granulinsina redujo la citotoxicidad y la inyección de granulinsina en la piel de los ratones indujo una reacción similar a SSJ/NET (35). Otros estudios confirmaron el papel de la granulinsina como un importante mediador de la enfermedad y demostraron que los niveles de granulinsina en el líquido de las ampollas se correlacionaban con la gravedad de la enfermedad (36, 37, 38). Si bien la granulinsina parece ser el principal impulsor de la necrosis epidérmica, no actúa sola. Su et al. (39) examinó los niveles séricos de 28 citocinas y quimiocinas diferentes y encontró un número que aumentaba en pacientes con SSJ/NET, de los cuales la granulinsina y la IL-15 se correlacionaban con la gravedad de la enfermedad. Además, se examinó el papel de la necroptosis, o necrosis programada, y se descubrió que contribuye a la muerte de los queratinocitos, lo que podría NETer importantes implicaciones diagnósticas (30, 40, 41, 42).

### Diagnóstico diferencial

Antes del diagnóstico de SSJ/NET, se puede considerar un diagnóstico diferencial amplio (Tabla 3). Esto incluye otras dermatosis vesiculoampollosas y descamativas, como el pénfigo vulgar, la dermatosis ampollosa IgA lineal, el síndrome de la piel escaldada por estafilococos (SSSS) y el eritema multiforme

mayor (EM). Es importante destacar que, históricamente, la EM y el SSJ/NET se clasificaron como existentes en el mismo espectro de enfermedades, según la presentación clínica e histopatológica de estas enfermedades pueden ser similares, pero luego se determinó que eran enfermedades distintas (6, 13, 14, 15, 16). Por lo tanto, el diagnóstico debe hacerse sobre parámetros clínicos. Las características clave de estos trastornos se describen en la Tabla 4 (1, 6, 13, 14, 15, 16, 43, 44, 45).

**Tabla 3** Diagnóstico diferencial de sospecha de SSJ/NET.

Diagnóstico diferencial de SSJ/NET	
Eritema multiforme mayor	Pemphigus vulgaris
Síndrome de la piel escaldada por estafilococos	Penfigoide ampoloso
Erupción medicamentosa fija generalizada (EAFG)	Dermatosis ampollosa IgA lineal
Pustulosis exantemática aguda generalizada	Pénfigo paraneoplásico
Erupciones fototóxicas	Lupus cutáneo agudo o subagudo con necrosis epidérmica (síndrome de Rowell)

**Tabla 4.** Características distintivas de SSJ/NET y EM.

SSJ/NET frente a EM		
	SSJ/NET	EM
Lesiones características	Lesiones atípicas en diana: máculas con aclaramiento central y 2 componentes mal delimitados  Grandes láminas de descamación dolorosa en lesiones posteriores	Lesiones en diana típicas: pápulas con un centro oscuro y 3 componentes concéntricos bien delimitados
Distribución	Por lo general, comienza en la cara y el tronco con una extensión centrífuga.	Cara y piel acral, rara afectación de tronco
Disparadores	Drogas (ver <a href="#">Tabla 2</a> )	Infección (más comúnmente HSV y <i>M. pneumoniae</i> )
Compromiso de la mucosa	Muy común: la mayoría de los casos tienen afectación de $\geq 2$ superficies mucosas	Raro: típicamente solo una superficie mucosa involucrada si está presente
Reaparición	Raramente visto con la eliminación y evitación del fármaco causal.	visto con frecuencia
Histopatología	Licuefacción de la capa basal en etapa temprana con cambios en la interfase vacuolar, queratinocitos necróticos dispersos y linfocitos en la interfase  Etapa tardía * Separación subepidérmica con necrosis epidérmica de espesor total	

\* La biopsia en las últimas etapas de SSJ/NET puede mostrar comparativamente poca inflamación en comparación con EM.



## Gestión

La gestión de SSJ/NET es multifacética y comienza con la identificación y el cese del agente causal (46). Una historia completa es importante para identificar el agente causal (47), ya que los síntomas generalmente se presentan dentro de las 8 semanas posteriores al inicio de la terapia, y la mayoría de los casos aparecen entre 4 días y 4 semanas después de comenzar un medicamento (12). Si la historia no es suficiente para determinar el fármaco causante, una serie de herramientas de evaluación de causalidad (CAT) pueden ser útiles. El algoritmo para la causalidad de fármacos para la necrólisis epidérmica (ALDEN) (29) y el CAT de reacciones adversas a fármacos de Liverpool (48) son algoritmos que han demostrado ser identificadores efectivos de fármacos causales. La prueba de transformación de linfocitos (LTT, por sus siglas en inglés) es una prueba *in vitro* que puede detectar la sensibilización de las células T a los antígenos y puede ser útil en la identificación de los fármacos causales en SSJ/NET, aunque en este momento se usa principalmente con fines de investigación (45). El pronóstico también es un paso importante en el manejo del SSJ/NET, ya que puede guiar el manejo y la colocación en una unidad de cuidados intensivos o de quemados (49). La puntuación de gravedad de la enfermedad para la escala de necrólisis epidérmica tóxica (SCORTEN) es la herramienta más utilizada para determinar el pronóstico en pacientes con SSJ/NET. Esto ha sido verificado como una herramienta eficaz en una serie de estudios (50, 51). Sin embargo, otros estudios han demostrado que SCORTEN puede sobrestimar las tasas de mortalidad reales (52, 53). Sin embargo, esta discordancia puede atribuirse potencialmente a las mejoras en la atención de apoyo desde el desarrollo de SCORTEN en 1979 (51). Noé et al. (54) desarrolló un algoritmo de pronóstico alternativo llamado ABCD-10. Este sistema de puntuación utiliza diálisis previa como indicador de disfunción renal grave, distinguiéndolo de SCORTEN. Ambos sistemas de puntuación parecen ser predictores confiables de mortalidad, pero un estudio (55) mostró que SCORTEN fue más preciso. Los sistemas de puntuación SCORTEN y ABCD-10 y la mortalidad prevista se describen en la Tabla 5 y Tabla 6. Una nota importante para ambos sistemas de puntuación es cómo determinar el BSA involucrado, ya que una estimación precisa es fundamental para la clasificación y el pronóstico. Creamer et al. (56) describió que la BSA involucrada incluye tanto la epidermis que es desprendible (signo de Nikolsky positivo)

como la epidermis que ya está desprendida. No se incluyen áreas de eritema sin evidencia de desprendimiento o desprendimiento inminente.

**Tabla 5.** Sistemas de puntuación SCORTEN y ABCD-10.

SCORTEN		ABCD-10	
Parámetro	Peso	Parámetro	Peso
Edad $\geq$ 40 años	1	Edad $\geq$ 50 años	1
Malignidad—Sí	1	Bicarbonato sérico < 20 mmol/L	1
BSA desprendido > 10%	1	Cáncer activo—Sí	2
Bicarbonato sérico < 20 mmol/L	1	Diálisis antes de la admisión—Sí	3
Nitrógeno ureico sérico > 28 mg/dL	1		
Glucosa sérica > 252 mg/dL	1	Participación de BSA > 10 %	1
Taquicardia $\geq$ 120 lpm	1		
Puntuación máxima posible	7		8

**Tabla 6.** Mortalidad estimada en pacientes con SSJ/NET.

Mortalidad estimada en pacientes con SSJ/NET			
Puntuación SCORTEN	Mortalidad estimada (%)	Puntaje ABCD-10	Mortalidad estimada (%)
0–1	3.2	0	2.3
2	12.1	1	5.4
3	35.3	2	12.3
4	58.3	3	25.5
		4	45.7
>5	>90	5	67.4
		>6	83.6

La eliminación del agente agresor y la atención de apoyo son los pilares del tratamiento del SSJ/NET (57). A menudo se utilizan terapias adyuvantes, como los corticosteroides y la inmunoglobulina intravenosa (IVIg), aunque todavía no hay consenso sobre la terapia adyuvante más eficaz. El objetivo de este artículo es revisar las actualizaciones más recientes tanto en el diagnóstico como en el manejo del SSJ/NET para educar a los dermatólogos y otros médicos que manejan la aNETción aguda de pacientes con SSJ/NET.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda en la base de datos de PubMed y Embase, centrándose inicialmente en artículos de revisión en los últimos 10 años, desde 2011 hasta 2022, con palabras clave “Síndrome de Stevens-

Johnson”, “Necrolisis epidérmica tóxica”, “terapia”, “diagnóstico” , “gestión”, y sinónimos de todas estas palabras clave. También se revisó la sección de referencias de cada uno de los artículos de revisión para encontrar otros artículos que contenían información pertinente.

### **Actualizaciones clínicas**

#### **Actualizaciones sobre el diagnóstico**

##### **Biomarcadores potenciales**

El diagnóstico rápido de SSJ/NET es fundamental para suspender el agente agresor, comenzar terapias complementarias y de apoyo y mejorar los resultados. Sin embargo, la presentación clínica puede ser similar a la de otros trastornos ampollares y el diagnóstico no siempre es sencillo. Dado que el diagnóstico de SSJ/NET es sensible al tiempo, las secciones congeladas se pueden utilizar para una toma de decisiones más rápida. SSJ/NET se puede distinguir de SSSS por el nivel de desprendimiento epidérmico, que es subcórneo en SSSS y en la unión dermoepidérmica en SSJ/NET. La necrosis queratinocítica generalizada es característica del SSJ/NET en la histopatología (43, 58). La distinción entre SSJ/NET y EMM es difícil de hacer porque su histopatología puede ser idéntica (13 ,16). En la etapa temprana de ambas enfermedades, se puede ver una interfase vacuolar o liquenoide con queratinocitos necróticos dispersos. A medida que progresan ambas enfermedades, se observa una escisión subepidérmica con aumento de la necrosis epidérmica. En estos casos, un infiltrado linfocitario más denso favorece la EM, mientras que el aumento de eosinófilos y la necrosis epidérmica confluyente favorecen el SSJ/NET. Sin embargo, estas no son características distintivas confiables y se requiere una correlación clinicopatológica.

Hay una serie de estudios que han investigado posibles marcadores de diagnóstico (Tabla 7) de la enfermedad, y los primeros estudios se centraron en el papel de la granulicina. Abe et al. (37) analizó el suero de 5 pacientes con SSJ/NET y encontró niveles elevados de granulicina en 4 de 5 pacientes, incluso antes del desprendimiento cutáneo y la afectación de las mucosas. También se analizaron los sueros de treinta y un pacientes de control y no mostraron elevaciones en los niveles de granulicina sérica. Chen et al. (36) encontraron que los niveles de granulicina en el líquido de las ampollas estaban marcadamente elevados y se correlacionaban con la gravedad de la enfermedad en SSJ/NET. Sin embargo, estos hallazgos fueron consistentes en todos los trastornos ampollosos ampollosos mediados

por linfocitos T citotóxicos (CTL), como EM y erupción ampollosa fija por fármacos (EAFF). También se observaron niveles elevados de granulinsina sérica en pacientes con reacción al fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (38). Por lo tanto, aunque la granulinsina está elevada tanto en el suero como en el líquido de las ampollas, no es un hallazgo específico para SSJ/NET y tiene una utilidad limitada en el diagnóstico temprano.

## RESULTADOS

**Tabla 7.** Biomarcadores poNETciales para el diagnóstico de SSJ/NET

Desencadenantes farmacológicos comunes del SSJ/NET			
No específico para SSJ/NET		Específico para SSJ/NET	
○	Granulinsina	○	galectina-7
○ CCL-27		○ RIP3	

CCL-27 es otra citocina no específica que probablemente esté involucrada en la patogenia del SSJ/NET y ayuda en el tráfico de células T hacia la piel en los sitios de inflamación (30). Tapia et al. (59) informó que los niveles de CCL-27 estaban elevados en la piel de pacientes con SSJ/NET durante la fase aguda. Wang et al. (60) luego analizó los niveles de CCL-27 en el suero de 27 pacientes con SSJ/NET y encontró elevaciones durante la fase aguda en comparación con 39 controles sanos. Esto implica a CCL-27 en la patogenia de SSJ/NET, pero también se identificaron niveles elevados de CCL27 en exantemas inducidos por fármacos no ampollosos. Por lo tanto, el uso de CCL-27 en el diagnóstico está limitado de la misma manera que la granulinsina, debido a la falta de especificidad.

Hay una serie de otros biomarcadores potenciales bajo investigación que pueden demostrar especificidad para SSJ/NET. En un estudio (61), se cultivaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes que se habían recuperado de SSJ/NET y se volvieron a exponer al fármaco causante. El sobrenadante del fluido de cultivo se analizó mediante proteómica para identificar biomarcadores potenciales. Este protocolo también se usó para evaluar las moléculas secretadas por PBMC en reacciones adversas cutáneas no graves (cADR). Al comparar los dos grupos, Hama et al. (61) descubrió que una proteína, la galectina-7, mostraba niveles más altos en el suero de pacientes con SSJ/NET que en el suero de pacientes con RAMc no graves ( $p = 0,005$ ). La galectina-7 sérica también se correlacionó con la gravedad de la enfermedad con niveles significativamente más altos durante la

fase aguda y niveles reducidos en la fase tardía de la enfermedad (>7 días). Galectina-7 podría ser un mediador potencial de SSJ/NET y un biomarcador útil para el diagnóstico.

El papel de la necroptosis, o necrosis programada, en SSJ/NET ha sido el foco de múltiples estudios. La necroptosis se diferencia de la apoptosis en que la muerte celular es el resultado de desencadenantes externos que alteran la permeabilidad de la membrana y dan como resultado la lisis celular sin la participación de caspasas. Estudios recientes han identificado a la quinasa-3 que interactúa con el receptor (RIP3) como un mediador importante (41, 62). Hasegawa et al. (41) confirmaron que los queratinocitos necroptóticos liberan RIP3 en el suero de los pacientes y sus niveles se correlacionan con el grado de necroptosis y la gravedad de la enfermedad. En particular, los investigadores también midieron los niveles de RIP3 en el suero de pacientes con EM y encontraron niveles significativamente más altos en pacientes con SSJ/NET que en EMM ( $p < 0,001$ ). El uso de RIP3 en suero como biomarcador para el diagnóstico de SSJ/NET podría ayudar a distinguir entre SSJ/NET y EMM.

### **Subclasificación diagnóstica en pacientes pediátricos**

La clasificación diagnóstica para pacientes pediátricos se ha actualizado recientemente. Canavan et al. (63) realizó una revisión sistemática de 202 pacientes con una reacción similar a SSJ/NET a la infección por *Mycoplasma pneumoniae*. Notaron que estos pacientes NETían una afectación mucosa impresionante, pero la afectación cutánea era menos significativa y el pronóstico más favorable en comparación con SSJ/NET. Canavan et al. nombró a esta dermatosis erupción cutánea y mucositis inducida por *Mycoplasma pneumoniae* (MIRM) y la clasificó como distinta de SSJ/NET y EM. Posteriormente, muchos otros estudios implicaron a otras infecciones como causas de reacciones similares a MIRM, incluidos adenovirus (64), influenza B (65) y *Chlamydia pneumoniae* (66).

A la luz de estos hallazgos, Ramien et al. (67) propuso una nueva clasificación para los trastornos de formación de ampollas en pacientes pediátricos. En este nuevo sistema, SSJ, SSJ/NET y NET se condensan en un solo trastorno llamado necrólisis epidérmica inducida por fármacos (NEF). Los casos relacionados con infección con afectación mucosa grave y afectación cutánea relativamente escasa se consideraron una identidad clínica distinta y se denominaron erupción mucocutánea infecciosa reactiva (ECIR). El eritema multiforme (EM) se clasificó como una enfermedad distinta de NEF y ECIR (68). Esta nueva clasificación vale la pena porque el tratamiento de NEF y ECIR es diferente. En NEF, la

identificación y el cese del fármaco causante con atención de apoyo y posible terapia inmunosupresora son los pilares del tratamiento. ECIR requiere la identificación y el tratamiento de la infección subyacente, atención de apoyo y posibles terapias antimicrobianas e inmunosupresoras. De hecho, se ha enfatizado el uso de antibióticos para tratar la neumonía adquirida en la comunidad en pacientes con ECIR (69, 70). Un estudio examinó el papel del tratamiento con etanercept en ECIR y mostró que esta terapia condujo a una mejora en los hallazgos físicos dentro de los 2 días posteriores a la administración del fármaco (71). Sin embargo, este estudio está limitado por su pequeño tamaño de muestra (n= 6) y tratamiento con antibióticos en 5/6 pacientes previo a la administración de etanercept, lo que también podría haber contribuido a la mejoría observada. Se requieren más estudios para aclarar las estrategias de tratamiento adecuadas tanto para NEF como para RIME.

### **Actualizaciones en la administración**

#### **Tratamiento no farmacológico**

La atención de apoyo es el pilar del tratamiento para los pacientes con SSJ/NET e incluye el cese del fármaco causante, el control de líquidos y electrolitos, el control de infecciones y el cuidado de heridas. De estos componentes, la identificación y el cese del fármaco causante son los más importantes (46, 49, 72), pero es necesaria la optimización de cada medida para lograr los mejores resultados.

El manejo de líquidos, electrolitos y nutrición es importante en pacientes con SSJ/NET y refleja los requisitos de pacientes quemados debido a pérdidas insensibles a través de heridas, aunque los requisitos de líquidos son aproximadamente un 30% menores en pacientes con SSJ/NET que en pacientes con quemaduras con grados similares de lesiones cutáneas participación (73, 74). El ambiente debe mantenerse cálido (30 a 32 °C) (49) debido a la pérdida de la función termorreguladora de la piel, y la reposición de líquidos debe ser impulsada por la producción de orina, con un objetivo de 0,5 a 1 ml/kg/h (73). La alimentación enteral debe iniciarse lo antes posible y, si es necesario, mediante alimentación por sonda nasogástrica (49).

Los antibióticos profilácticos no mejoran los resultados (75), pero el cuidado adecuado de la herida y el manejo estéril son importantes para prevenir la infección. El papel del desbridamiento quirúrgico ha sido controvertido, y la decisión de seguir esta opción de tratamiento depende en gran medida del lugar donde se brinde la atención. McCullough et al. (57) describieron una serie de 40 pacientes con SSJ/NET

que fueron tratados con su algoritmo de tratamiento, que incluyó atención de apoyo agresiva, desbridamiento de la herida quirúrgica con cobertura posterior con apósitos antimicrobianos, suspensión de esteroides (si el paciente estaba recibiendo esteroides al momento de la transferencia) e IgIV. Los autores de este estudio informaron una tasa de mortalidad del 10 %, que fue inferior a la tasa de mortalidad del 16,7 % predicha por SCORTEN. Si bien este resultado refleja una combinación efectiva de tratamientos, es difícil identificar el desbridamiento quirúrgico como la causa de esa eficacia. Dorafshar et al. (76) analizó la eficacia de la terapia “anti-cizallamiento”, en la que se aspira el líquido de las ampollas y se deja la epidermis desnuda para que actúe como un injerto biológico de piel. Los autores describieron 48 pacientes en su centro de atención que recibieron este tratamiento y presentaron una reducción de la mortalidad del 11 por ciento en comparación con la mortalidad esperada prevista por SCORTEN. La terapia anti-cizallamiento es una alternativa al desbridamiento quirúrgico y podría reducir los costos hospitalarios y el dolor. Sin embargo, falta evidencia de alta calidad para guiar la toma de decisiones con respecto al desbridamiento quirúrgico (77), y se necesitan más estudios para comprender completamente el papel de esta terapia.

### **Tratamiento farmacológico**

Debido a la rareza de la enfermedad, pocos estudios prospectivos han analizado la eficacia de terapias adyuvantes específicas para SSJ/NET. Como resultado, no existe un estándar de atención establecido relacionado con el tratamiento farmacológico. Debido a la naturaleza inmunológica de la enfermedad, se cree que las terapias inmunosupresoras ayudarán en el tratamiento, y muchos informes de casos han reportado resultados positivos con diferentes regímenes de tratamiento que involucran diferentes combinaciones de corticosteroides, IgIV, ciclosporina e inhibidores de TNF-alfa (21, 78, 79, 80, 81). Sin embargo, es difícil determinar si la remisión de la enfermedad se debió a un tratamiento específico o simplemente a la historia natural de la enfermedad. Varias revisiones sistemáticas y metanálisis han intentado superar estas limitaciones metodológicas y aclarar el papel de las terapias farmacológicas en el tratamiento del SSJ/NET.

Todavía se debate el papel de los corticosteroides como monoterapia (82). Recientemente, Zimmermann et al. (83) realizó un metanálisis de 11 estudios para comparar el uso de corticosteroides versus terapia de apoyo y encontró un efecto del tratamiento positivo, aunque estadísticamente

insignificante (OR, 0,54; IC del 95 %, 0,29–1,01). Otros estudios no han mostrado mejoría en la mortalidad con el uso de corticosteroides solos (10, 30). El papel de la IgIV también ha sido controvertido, y no parece haber un beneficio en la mortalidad asociado con la monoterapia (56, 58, 84, 85).

A pesar de la incertidumbre sobre los resultados de estas terapias, existen otras opciones de tratamiento que parecen prometedoras. La ciclosporina ha mostrado resultados positivos en varios estudios hasta este punto (83, 86, 87, 88, 89). Ng et al. (88) realizó un metanálisis de 10 estudios e informó sobre la tasa de mortalidad estandarizada (TME) de la ciclosporina en comparación con la atención de apoyo. La TME tiene en cuenta la gravedad inicial de la enfermedad, lo que permite una descripción más precisa de la mejora de la mortalidad en comparación con los índices de mortalidad (IM). En este estudio, los autores informaron una TME de 0,320 (IC 95 %, 0,119–0,522,  $p=0,002$ ), lo que indica un beneficio de supervivencia en pacientes tratados con ciclosporina. Chen et al. (89) realizó un metanálisis de 7 estudios e informó resultados positivos similares con una TME de 0,42 (IC 95 %, 0,19–0,95) cuando se administró ciclosporina.

En otro estudio, Tsai et al. (90) analizó los resultados del tratamiento de varias terapias y realizó un metanálisis de 67 estudios en los que participaron 2079 pacientes. Los autores solo examinaron los resultados de mortalidad de los pacientes con superposición de SSJ/NET y NET, eligiendo excluir los resultados de SSJ porque la mortalidad suele ser más baja. La única terapia que mostró mejoras estadísticamente significativas en los resultados fue la combinación de IgIV y corticosteroides, con una TME de 0,53 (IC 95 %, 0,31–0,93). Históricamente, la IgIV se ha utilizado como monoterapia (91), pero solo parece ser efectivo cuando se combina con corticosteroides. Estos autores también reportaron resultados prometedores para ciclosporina (con o sin IgIV), IgIV y plasmaféresis y etanercept, aunque enfatizaron la necesidad de más estudios.

Han et al. (92) realizó un estudio observacional prospectivo de 28 pacientes con superposición SSJ/NET o NET, 13 de los cuales recibieron plasmaféresis y 15 de los cuales no. De los 13 que recibieron plasmaféresis, 7 también fueron tratados con corticosteroides concomitantes o IgIV. Utilizando una puntuación de la gravedad de la enfermedad que evaluó las lesiones mucosas, las lesiones cutáneas y el estado general general (puntuaciones de 0 a 39), se demostró que los pacientes que recibieron



plasmaféresis tenían una puntuación de gravedad de la enfermedad más baja más adelante en el curso de la enfermedad (días 7, 10 y 10) (20).

Los inhibidores de TNF-alfa también son de interés debido a sus efectos inmunosupresores. Zhang et al. (93) revisó 21 informes de casos, 4 series de casos y 2 ensayos controlados aleatorios (ECA) que analizaron el uso de inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa e informaron resultados positivos en el 86,8 % de los pacientes. Uno de estos ECA (94) incluyó a 91 pacientes y mostró una mejoría en la mortalidad. La tasa de mortalidad observada del 8,3% fue inferior a la predicha por SCORTEN (17,7%) e inferior a la mortalidad asociada al tratamiento con corticoides (16,3%), aunque estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Dada la falta de consenso sobre el tratamiento farmacológico más efectivo para SSJ/NET, también se deben tener en cuenta cuestiones prácticas como el costo al determinar el curso del tratamiento. En la Tabla 8 y 9 delinear las consideraciones prácticas para estos medicamentos, incluidos los regímenes de dosificación y los costos.

**Tabla 8. Regímenes de dosificación típicos para tratar SSJ/NET para medicamentos seleccionados**

Régimen de dosificación para SSJ/NET de medicamentos seleccionados	
IgIV	3 g/kg, divididos en 3 días ( <a href="#">90</a> )
Inhibidores de TNF-alfa	- Infliximab: 5 mg/kg en dosis única ( <a href="#">92</a> ) - Etanercept: Dosis única de 50 mg ( <a href="#">92</a> )
Ciclosporina	2,5 a 5 mg/kg/día durante 7 a 10 días, seguido de una disminución gradual ( <a href="#">87</a> , <a href="#">88</a> )
Corticosteroides	Prednisona 0,5–1 mg/kg/día o pulsos de metilprednisolona 1 mg/kg/día durante 3 días ( <a href="#">81</a> )

**Tabla 9. Costo relativo de medicamentos seleccionados en un solo centro académico.**

Costo Relativo de Medicamentos Seleccionados **	
IVIG	\$1932 por un curso de tratamiento *
etanercept	\$1386 por una sola dosis subcutánea de 50 mg
infliximab	\$4900 *
ciclosporina	~\$336 por un curso/reducción de 3 semanas a \$16 por día
prednisona	<\$20 por reducción de 2 a 3 semanas a \$1 por día

\* Suponiendo un individuo de 70 kg. \*\* El costo y el acceso pueden variar según el centro médico.

## CONCLUSIÓN

SSJ/NET es una emergencia dermatológica que causa una morbilidad y mortalidad significativas. Al principio del curso de la enfermedad, hay un diagnóstico diferencial amplio que debe considerarse, y el diagnóstico rápido es fundamental para lograr resultados óptimos. Para la mayoría de los posibles diagnósticos diferenciales, la morfología clínica y la histopatología pueden distinguirlos fácilmente del SSJ/NET. Sin embargo, la EMM es una enfermedad que tiene características histopatológicas idénticas al SSJ/NET, y la distinción segura entre estos dos trastornos requiere experiencia y una correlación más cuidadosa. SSJ/NET tiene tasas de mortalidad y morbilidad significativamente más altas que las de EMM, y a menudo requiere terapia quirúrgica o médica más allá de la atención de apoyo por sí sola. Varias pruebas serológicas son prometedoras para ampliar la capacidad de diagnosticar SSJ/NET. Los marcadores séricos de granulinina y CCL-27 están elevados en pacientes con SSJ/NET y pueden ser marcadores útiles para controlar la gravedad de la enfermedad. Sin embargo, estos marcadores no son específicos para SSJ/NET y están elevados en otros trastornos, lo que limita su especificidad. Tanto galectina-7 como RIP3 juegan un papel patogénico y están elevados en mayor grado en los sueros de pacientes con SSJ/NET en comparación con otras terapias. Se requiere más investigación antes de que estos marcadores puedan usarse de manera confiable para el diagnóstico.

Una vez diagnosticado, el manejo de SSJ/NET se enfoca principalmente en el cuidado de apoyo y el manejo de heridas con la adición de medicamentos adyuvantes. Se ha debatido el papel del desbridamiento quirúrgico y la evidencia ha demostrado que tanto el desbridamiento quirúrgico como la terapia anti-cizallamiento mejoran los resultados de los pacientes. El manejo de heridas y la prevención de infecciones mejoran los resultados, ya que ambas terapias son efectivas. Los corticoides, la IgIV, la ciclosporina, los inhibidores del TNF-alfa y la plasmaféresis son opciones terapéuticas. Se han descrito resultados variables y aún no hay consenso sobre el tratamiento de elección. Se han realizado pocos ECA y la mayoría de las investigaciones publicadas se han realizado en forma de informes de casos, estudios de casos y revisiones sistemáticas y metanálisis. Los tratamientos más eficaces parecen ser la ciclosporina y una combinación de corticosteroides con IgIV. Ambos han mostrado mejoras estadísticamente significativas en la mortalidad de los pacientes. También es importante NETer en cuenta la rentabilidad al seleccionar las terapias. De los fármacos descritos en el



tratamiento del EAFF/NET, el más caro es infliximab, seguido de IgIV y etanercept. Las opciones menos costosas son la ciclosporina y los corticosteroides. En última instancia, se requieren más estudios prospectivos para solidificar las pautas de tratamiento.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Duong T.A., Valeyrie-Allanore L., Wolkenstein P., Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet*. 2017;390:1996–2011. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
2. Frey N., Jossi J., Bodmer M., Bircher A., Jick S., Meier C.R., Spöndlin J. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *J. Investig. Dermatol.* 2017;137:1240–1247. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.031. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
3. Hsu D., Brieva J., Silverberg N.B., Silverberg J. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *J. Investig. Dermatol.* 2016;136:1387–1397. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.023. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
4. Yang M.-S., Lee J.Y., Kim J., Kim G.-W., Kim B.-K., Kim J.-Y., Park H.-W., Cho S.-H., Min K.-U., Kang H.-R. Incidence of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Nationwide Population-Based Study Using National Health Insurance Database in Korea. *PLoS ONE*. 2016;11:e0165933. doi: 10.1371/journal.pone.0165933. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
5. Hsu D.Y., Brieva J., Silverberg N.B., Paller A.S., Silverberg J.I. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the United States. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2017;76:811–817.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2016.12.024. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
6. Paulmann M., Mockenhaupt M. Severe skin reactions: Clinical picture, epidemiology, etiology, pathogenesis, and treatment. *Allergo J. Int.* 2019;28:311–326. doi: 10.1007/s40629-019-00111-8. (CrossRef) (Google Scholar)
7. Lim V.M., Do A., Berger T.G., Nguyen A.H., Dewese J., Malone J.D., Jordan K., Hom F., Tuffanelli L., Fillari P., et al. A decade of burn unit experience with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic



- Epidermal Necrolysis: Clinical pathological diagnosis and risk factor awareness. *Burns*. 2016;42:836–843. doi: 10.1016/j.burns.2016.01.014. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
8. Lissia M., Mulas P., Bulla A., Rubino C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease) *Burns*. 2010;36:152–163. doi: 10.1016/j.burns.2009.06.213. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
9. Richer V., Bouffard D., Belisle A., Duranceau L., Perreault I., Provost N. Acute blistering diseases on the burn ward: Beyond Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Burns*. 2013;39:1290–1296. doi: 10.1016/j.burns.2013.02.009. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
10. Sekula P., Dunant A., Mockenhaupt M., Naldi L., Bavinck J.N.B., Halevy S., Kardaun S., Sidoroff A., Liss Y., Schumacher M., et al. Comprehensive Survival Analysis of a Cohort of Patients with Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Investig. Dermatol.* 2013;133:1197–1204. doi: 10.1038/jid.2012.510. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
11. Paggiaro A.O., Silva E., Filho M.L., de Carvalho V.F., Isaac C., Gemperli R. The Role of Biological Skin Substitutes in Stevens–Johnson Syndrome: Systematic Review. *Plast. Surg. Nurs. Off. J. Am. Soc. Plast. Reconstr. Surg. Nurses*. 2018;38:121–127. (Google Scholar)
12. Charlton O.A., Harris V., Phan K., Mewton E., Jackson C., Cooper A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Adv. Wound Care*. 2020;9:426–439. doi: 10.1089/wound.2019.0977. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
13. Guvenir H., Arikoglu T., Vezir E., Misirlioglu E.D. Clinical Phenotypes of Severe Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr. Pharm. Des.* 2019;25:3840–3854. doi: 10.2174/1381612825666191107162921. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
14. Paulmann M., Mockenhaupt M. Fever in Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Pediatric Cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2017;36:513–515. doi: 10.1097/INF.0000000000001571. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
15. Alerhand S., Cassella C., Koyfman A. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the Pediatric Population: A Review. *Pediatric Emerg. Care*. 2016;32:472–478. doi: 10.1097/PEC.0000000000000840. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



16. Grünwald P., Mockenhaupt M., Panzer R., Emmert S. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis—Diagnosis and treatment. *JDDG J. Ger. Soc. Dermatol.* 2020;18:547–553. doi: 10.1111/ddg.14118. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
17. Shanbhag S., Chodosh J., Fathy C., Goverman J., Mitchell C., Saeed H.N. Multidisciplinary care in Stevens-Johnson syndrome. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2020;11 doi: 10.1177/2040622319894469. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
18. Basu S., Shanbhag S.S., Gokani A., Kedar R., Bahuguna C., Sangwan V.S. Chronic Ocular Sequelae of Stevens-Johnson Syndrome in Children: Long-term Impact of Appropriate Therapy on Natural History of Disease. *Am. J. Ophthalmol.* 2018;189:17–28. doi: 10.1016/j.ajo.2018.01.028. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
19. Gregory D.G. New Grading System and Treatment Guidelines for the Acute Ocular Manifestations of Stevens-Johnson Syn-drome. *Ophthalmology.* 2016;123:1653–1658. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.04.041. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
20. Aghdam M.K., Ahmadiashar A., Eftekhari K. Toxic epidermal necrolysis syndrome following single-dose diclofenac suppos-itory, a case report. *J. Compr. Pediatrics.* 2020;11:e100496. (Google Scholar)
21. Alajmi A., Jfri A., Gomolin A., Jafarian F. A pediatric case of Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis with rap-id response to intravenous cyclosporine. *JAAD Case Rep.* 2020;6:555–557. doi: 10.1016/j.jdc.2020.04.003. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
22. Maloney N.J., Ravi V., Cheng K., Bach D.Q., Worswick S. Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis-like reac-tions to checkpoint inhibitors: A systematic review. *Int. J. Dermatol.* 2020;59:e183–e188. doi: 10.1111/ijd.14811. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
23. Simonsen A.B., Kaae J., Ellebaek E., Svane I.M., Zachariae C. Cutaneous adverse reactions to anti-PD-1 treatment—A systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83:1415–1424. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.058. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



24. Madabhavi I., Revannasiddaiah S., Patel A., Anand A. Toxic epidermal necrolysis with the use of tamoxifen. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2014209102. doi: 10.1136/bcr-2014-209102. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
25. Mani R., Monteleone C., Schalock P.C., Truong T., Zhang X.B., Wagner M.L. Rashes and other hypersensitivity reactions associated with antiepileptic drugs: A review of current literature. *Seizure.* 2019;71:270–278. doi: 10.1016/j.seizure.2019.07.015. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
26. Rashid M., Kashyap A., Undela K. Valproic acid and Stevens-Johnson syndrome: A systematic review of descriptive studies. *Int. J. Dermatol.* 2019;58:1014–1022. doi: 10.1111/ijd.14411. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
27. Gupta S.S., Sabharwal N., Patti R., Kupfer Y. Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome. *Am. J. Med. Sci.* 2019;357:348–351. doi: 10.1016/j.amjms.2018.11.018. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
28. Sibbald C., Putterman E., Micheletti R., Treat J., Castelo-Soccio L. Retrospective review of drug-induced Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis cases at a pediatric tertiary care institution. *Pediatric Dermatol.* 2020;37:461–466. doi: 10.1111/pde.14118. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
29. Sassolas B., Haddad C., Mockenhaupt M., Dunant A., Liss Y., Bork K., Hausteil U.F., Vieluf D., Roujeau J.C., Le Louet H., 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;88:60–68. doi: 10.1038/clpt.2009.252. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
30. Hasegawa A., Abe R. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *F1000Research.* 2020;9:612. doi: 10.12688/f1000research.24748.1. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
31. Abe R. Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Dermatol.* 2015;42:42–48. doi: 10.1111/1346-8138.12674. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



32. Adam J., Pichler W.J., Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: Models of T-cell stimulation. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2010;71:701–707. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03764.x. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
33. Pichler W.J. Modes of presentation of chemical neoantigens to the immune system. *Toxicology.* 2002;181–182:49–54. doi: 10.1016/S0300-483X(02)00254-8. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
34. Abe R., Shimizu T., Shibaki A., Nakamura H., Watanabe H., Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syn-drome are induced by soluble fas ligand. *Am. J. Pathol.* 2003;162:1515–1520. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64284-8. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
35. Chung W.-H., Hung S.-I., Yang J.-Y., Su S.-C., Huang S.-P., Wei C.-Y., Chin S.-W., Chiou C.-C., Chu S.-C., Ho H.-C., et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Nat. Med.* 2008;14:1343–1350. doi: 10.1038/nm.1884. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
36. Chen C.B., Kuo K.L., Wang C.W., Lu C.W., Chung-Yee H.R., Lu K.L., Chang W.C., Chen W.T., Yun F., NETg Y.C., et al. Detecting Lesional Granulysin Levels for Rapid Di-agnosis of Cytotoxic T lymphocyte–Mediated Bullous Skin Disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;9:1327–1337. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.048. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
37. Abe R., Yoshioka N., Murata J., Fujita Y., Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syn-drome. *Ann. Intern. Med.* 2009;151:514–515. doi: 10.7326/0003-4819-151-7-200910060-00016. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
38. Saito N., Abe R., Yoshioka N., Murata J., Fujita Y., Shimizu H. Prolonged elevation of serum granulysin in drug-induced hy-persensitivity syndrome. *Br. J. Dermatol.* 2012;167:452–453. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10921.x. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
39. Su S.-C., Mockenhaupt M., Wolkenstein P., Dunant A., le Gouvello S., Chen C.-B., Chosidow O., Valeyrie-Allanore L., Bellon T., Sekula P., et al. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Investig. Dermatol.* 2017;137:1065–1073. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.034. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



40. Hasegawa A., Shinkuma S., Hayashi R., Hama N., Watanabe H., Kinoshita M., Ogawa Y., Abe R. 019 Serum RIP3 level as a severity-predictive marker for Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Investig. Dermatol.* 2019;139:S4. doi: 10.1016/j.jid.2019.03.095. (CrossRef) (Google Scholar)
41. Hasegawa A., Shinkuma S., Hayashi R., Hama N., Watanabe H., Kinoshita M., Ogawa Y., Abe R. RIP3 as a diagnostic and severity marker for Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020;8:1768–1771.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.006. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
42. Saito N., Qiao H., Yanagi T., Shinkuma S., Nishimura K., Suto A., Fujita Y., Suzuki S., Nomura T., Nakamura H., et al. An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci. Transl. Med.* 2014;6:245ra95. doi: 10.1126/scitranslmed.3008227. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
43. Abate M.S., Battle L.R., Emerson A.N., Gardner J.M., Shalin S.C. Dermatologic Urgencies and Emergencies: What Every Pathologist Should Know. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2019;143:919–942. doi: 10.5858/arpa.2018-0239-RA. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
44. Kerl K., Kerl H. Severe cutaneous adverse drug reactions. *Diagn. Histopathol.* 2020;27:1–5. doi: 10.1016/j.mpdhp.2020.10.008. (CrossRef) (Google Scholar)
45. Lin C.-C., Chen C.-B., Wang C.-W., Hung S.-I., Chung W.-H. Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Risk factors, causality assessment and potential prevention strategies. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2020;16:373–387. doi: 10.1080/1744666X.2020.1740591. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
46. Garcia-Doval I., LeCleach L., Bocquet H., Otero X.L., Roujeau J.C. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch. Dermatol.* 2000;136:323–327. doi: 10.1001/archderm.136.3.323. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
47. Cavkaytar O., Kuyucu S. An Update on the Management of Severe Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr. Pharm. Des.* 2019;25:3881–3901. doi: 10.2174/1381612825666191106115556. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



48. Gallagher R.M., Kirkham J.J., Mason J.R., Bird K.A., Williamson P.R., Nunn A.J., Turner M.A., Smyth R.L., Pirmohamed M. Development and inter-rater reliability of the Liverpool adverse drug reaction causality assessment tool. *PLoS ONE*. 2011;6:e28096. doi: 10.1371/journal.pone.0028096. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
49. Coias J.L., Abbas L.F., Cardones A.R. Management of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Review and Update. *Curr. Dermatol. Rep.* 2019;8:219–233. doi: 10.1007/s13671-019-00275-0. (CrossRef) (Google Scholar)
50. Hu C.-H., Chang N.-J., Liu E.-W., Chuang S.-S., Chung W.-H., Yang J.-Y. SCORTEN and impaired renal function related to mortality of Toxic Epidermal Necrolysis syndrome patients in the Asian population. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012;27:628–633. doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04502.x. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
51. Torres-Navarro I., Briz-Redón Á., Botella-Estrada R. Accuracy of SCORTEN to predict the prognosis of Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2020;34:2066–2077. doi: 10.1111/jdv.16137. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
52. Imahara S.D., Holmes J.H., Heimbach D.M., Engrav L.E., Honari S., Klein M.B., Gibran N. SCORTEN Overestimates Mortality in the Setting of a Standardized Treatment Protocol. *J. Burn. Care Res.* 2006;27:270–275. doi: 10.1097/01.BCR.0000216532.71360.9B. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
53. Micheletti R.G., Chiesa-Fuxench Z., Noe M.H., Stephen S., Aleshin M., Agarwal A., Boggs J., Cardones A.R., Chen J.K., Cotliar J., et al. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Retrospective Study of 377 Adult Patients from the United States. *J. Investig. Dermatol.* 2018;138:2315–2321. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.027. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
54. Noe M.H., Rosenbach M., Hubbard R.A., Mostaghimi A., Cardones A.R., Chen J.K., Cotliar J., Davis M.D.P., Dominguez A., Fox L.P., et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality Among Patients With Stevens-Johnson Syndrome/Toxic



- Epidermal Necrolysis-ABCD-10. *JAMA Dermatol.* 2019;155:448–454. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.5605. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
55. Torres-Navarro I., Briz-Redón Á., Botella-Casas G., Sahuquillo-Torralba A., Calle-Andrino A., de Unamuno-Bustos B., Piqueras-García J., Ginés J.R., Tapial J.M., de Miquel V.A., et al. Accuracy of SCORTEN and ABCD-10 to predict mortality and the influence of renal function in Stevens–Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Dermatol.* 2020;47:1182–1186. doi: 10.1111/1346-8138.15490. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
56. Creamer D., Walsh S.A., Dziewulski P., Exton L.S., Lee H.Y., Dart J.K.G., Setterfield J., Bunker C.B., Ardern-Jones M.R., Watson K.M.T., et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in adults 2016. *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg.* 2016;69:e119–e153. doi: 10.1016/j.bjps.2016.01.034. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
57. McCullough M., Burg M., Lin E., Peng D., Garner W. Steven Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a burn unit: A 15-year experience. *Burn.* 2017;43:200–205. doi: 10.1016/j.burns.2016.07.026. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
58. McPherson T., Exton L.S., Biswas S., Creamer D., Dziewulski P., Newell L., Tabor K.L., Wali G.N., Walker G., Walker R., et al. British Association of Dermatologists' guide-lines for the management of Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis in children and young people. *Br. J. Dermatol.* 2019;181:37–54. doi: 10.1111/bjd.17841. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
59. Tapia B., Padial A., Sánchez-Sabaté E., Alvarez-Ferreira J., Morel E., Blanca M., Bellón T. Involvement of CCL27-CCR10 interactions in drug-induced cutaneous reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;114:335–340. doi: 10.1016/j.jaci.2004.04.034. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
60. Wang F., Ye Y., Luo Z.Y., Gao Q., Luo D.Q., Zhang X. Diverse expression of TNF- $\alpha$  and CCL27 in serum and blister of Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin. Transl. Allergy.* 2018;8:1–6. doi: 10.1186/s13601-018-0199-6. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



61. Hama N., Nishimura K., Hasegawa A., Yuki A., Kume H., Adachi J., Kinoshita M., Ogawa Y., Nakajima S., Nomura T., et al. Galectin-7 as a poNETtial biomarker of Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019;7:2894–2897.e7. doi: 10.1016/j.jaip.2019.05.002. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
62. Kim S.K., Kim W.J., Yoon J.H., Ji J.H., Morgan M.J., Cho H., Kim Y.C., Kim Y.-S. Upregulated RIP3 Expression PoNETtiates MLKL Phosphorylation-Mediated Programmed Necrosis in Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Investig. Dermatol.* 2015;135:2021–2030. doi: 10.1038/jid.2015.90. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
63. Canavan T.N., Mathes E.F., Frieden I., Shinkai K. Mycoplasma pneumoniae–induced rash and mucositis as a syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: A systematic review. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2015;72:239–245.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2014.06.026. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
64. Gámez-González L.B., Peña-Varela C., Ramírez-López J.M., Yamazaki-Nakashimada M.A. Adenoviral-induced rash and mucositis: Expanding the spectrum of reactive infectious mucocutaneous eruption. *Pediatric Dermatol.* 2020;38:306–308. doi: 10.1111/pde.14419. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
65. Goyal A., Hook K. Two pediatric cases of influenza B-induced rash and mucositis: Stevens-Johnson syndrome or expansion of the Mycoplasma pneumoniae -induced rash with mucositis (MIRM) spectrum? *Pediatr. Dermatol.* 2019;36:929–931. doi: 10.1111/pde.13921. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
66. Mayor-Ibarguren A., Feito-Rodríguez M., González-Ramos J., del Rosal-Rabes T., González-Sainz F.J., Sánchez-Orta A., de Lucas-Laguna R. Mucositis Secondary to Chlamydia pneumoniae Infection: Expanding the Mycoplasma pneumoniae–Induced Rash and Mucositis Concept. *Pediatric Dermatol.* 2017;34:465–472. doi: 10.1111/pde.13140. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



67. Ramien M., Goldman J.L. Pediatric SSJ-NET: Where are we now? *F1000Research*. 2020;9:982. doi: 10.12688/f1000research.20419.1. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
68. Ramien M.L., Bahubeshi A., Eichenfield L., Lara-Corrales I., Nopper A.J., Pope E., Levy M.L., Shear N.H. Redefining severe cutaneous reactions in children. *Pediatric Dermatol*. 2018;35:716–717. (Google Scholar)
69. Ramien M., Bruckner A.L. Mucocutaneous Eruptions in Acutely Ill Pediatric Patients—Think of *Mycoplasma pneumoniae* (and Other Infections) First. *JAMA Dermatol*. 2020;156:124. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.3589. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
70. Ramien M.L. Reactive infectious mucocutaneous eruption: *Mycoplasma pneumoniae* -induced rash and mucositis and other parainfectious eruptions. *Clin. Exp. Dermatol*. 2021;46:420–429. doi: 10.1111/ced.14404. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
71. Miller M.M., Kamath S., Hughes M., Harter N., Luu M. Evaluation of Etanercept for Treatment of Reactive Infectious Mucocutaneous Eruption. *JAMA Dermatol*. 2021;157:230–232. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.5166. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
72. Gupta L.K., Martin A.M., Agarwal N., D'Souza P., Das S., Kumar R., Pande S., Das N.K., Kumareshan M., Kumar P., et al. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: An Indian perspective. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol*. 2016;82:603–625. doi: 10.4103/0378-6323.191134. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
73. Schneider J.A., Cohen P.R. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. *Adv. Ther*. 2017;34:1235–1244. doi: 10.1007/s12325-017-0530-y. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
74. Liotti L., Caimmi S., Bottau P., Bernardini R., Cardinale F., Saretta F., Francesca M., Giuseppe C., Fabrizio F., Carlo C. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Acta Biomed*. 2019;90:52–60. (PMC free article) (PubMed) (Google Scholar)



75. Palmieri T.L., Greenhalgh D.G., Saffle J.R., Spence R.J., Peck M.D., Jeng J.C., Mozingo D.W., Yowler C.J., Sheridan R.L., Ahrenholz D.H., et al. A multicenter review of toxic epidermal necroly-sis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J. Burn Care Rehabil.* 2002;23:87–96. doi: 10.1097/00004630-200203000-00004. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
76. Dorafshar A.H., Dickie S.R., Cohn A.B., Aycock J.K., O’Connor A., Tung A., Gottlieb L. Antishear therapy for Toxic Epidermal Necrolysis: An alternative treatment approach. *Plast. Reconstr. Surg.* 2008;122:154–160. doi: 10.1097/PRS.0b013e3181773d5d. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
77. Jaller J.A., McLellan B.N., Balagula Y. Wound Management in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Curr. Dermatol. Rep.* 2020;9:58–72. doi: 10.1007/s13671-020-00285-3. (CrossRef) (Google Scholar)
78. Chafanska L., Saunte D.M., Behrendt N., Nygaard U., ChrisNETsen R.J., Sand C., Jemec G.B. Pediatric Toxic Epidermal Necrolysis treated successfully with infliximab. *Pediatric Dermatol.* 2019;36:342–345. doi: 10.1111/pde.13778. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
79. Nassim J.S., Karim S.A., Grenier P., Schmidt B., Jones K.M. Infantile Toxic Epidermal Necrolysis: Successful treatment of an 8-week-old with intravenous immunoglobulin and amniotic membrane transplant. *Pediatric Dermatol.* 2021;38:202–205. doi: 10.1111/pde.14376. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
80. Wang R., Zhong S., Tu P., Li R., Wang M. Rapid remission of Stevens-Johnson syndrome by combination therapy using etanercept and intravenous immunoglobulin and a review of the literature. *Dermatol. Ther.* 2019;32:e12832. doi: 10.1111/dth.12832. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
81. Coulombe J., Belzile E., Duhamel A., Rault P., Buteau C., Debruycker J.-J., Bussi eres J.-F. Pediatric SSJ/NET Subdued by a Combination of Dexamethasone, Cyclosporine, and Etanercept. *J. Cutan. Med. Surg.* 2019;23:547–550. doi: 10.1177/1203475419861078. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



82. Michaels B., del Rosso J.Q. The role of systemic corticosteroid therapy in erythema multiforme major and stevens-johnson syndrome a review of past and current opinions. *J. Clin. Aesthetic Dermatol.* 2009;2:51. (PMC free article) (PubMed) (Google Scholar)
83. Zimmermann S., Sekula P., Venhoff M., Motschall E., Knaus J., Schumacher M., Mockenhaupt M. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153:514–522. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5668. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
84. Huang Y.-C., Li Y.-C., Chen T.-J. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of Toxic Epidermal Necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *Br. J. Dermatol.* 2012;167:424–432. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10965.x. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
85. Lee H.Y., Lim Y.L., Thirumoorthy T., Pang S.M. The role of intravenous immunoglobulin in Toxic Epidermal Necrolysis: A retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br. J. Dermatol.* 2013;169:1304–1309. doi: 10.1111/bjd.12607. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
86. Gilbert M., Scherrer L.A. Efficacy and safety of cyclosporine in Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Dermatol. Ther.* 2019;32:e12758. doi: 10.1111/dth.12758. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
87. González-Herrada C., Rodríguez-Martín S., Cachafeiro L., Lerma V., González O., Lorente J.A., Rodríguez-Miguel A., González-Ramos J., Roustan G., Ramírez E., et al. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *J. Investig. Dermatol.* 2017;137:2092–2100. doi: 10.1016/j.jid.2017.05.022. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
88. Ng Q.X., De Deyn M.L.Z.Q., Venkatanarayanan N., Ho C.Y.X., Yeo W.-S. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens–Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J. Inflamm. Res.* 2018;11:135–142. doi: 10.2147/JIR.S160964. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)



89. Chen Y.-T., Hsu C.-Y., Chien Y.-N., Lee W.-R., Huang Y.-C. Efficacy of cyclosporine for the treatment of Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Systemic review and meta-analysis. *Dermatol. Sin.* 2017;35:131–137. doi: 10.1016/j.dsi.2017.04.004. (CrossRef) (Google Scholar)
90. Tsai T.Y., Huang I.H., Chao Y.C., Li H., Hsieh T.S., Wang H.H., Huang Y.T., Chen C.Y., Cheng Y.C., Kuo P.H., et al. Treating Toxic Epidermal Necrolysis with systemic immunomodulating therapies: A systematic review and network meta-analysis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2021;84:390–397. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.122. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
91. Fernandez A.P., Kerdel F.A. The use of i.v. IG therapy in dermatology. *Dermatol. Ther.* 2007;20:288–305. doi: 10.1111/j.1529-8019.2007.00142.x. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
92. Han F., Zhang J., Guo Q., Feng Y., Gao Y., Guo L., Hou Y., An J., Wang X., Yan B., et al. Successful treatment of Toxic Epidermal Necrolysis using plasmapheresis: A prospective observational study. *J. Crit. Care.* 2017;42:65–68. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.002. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
93. Zhang S., Tang S., Li S., Pan Y., Ding Y. Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A systemic review. *J. Dermatol. Treat.* 2020;31:66–73. doi: 10.1080/09546634.2019.1577548. (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)
94. Wang C.-W., Yang L.-Y., Chen C.-B., Ho H.-C., Hung S.-I., Yang C.-H., Chang C.-J., Su S.-C., Hui R.C.-Y., Chin S.-W., et al. Randomized, controlled trial of TNF- $\alpha$  antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J. Clin. Investig.* 2018;128:985–996. doi: 10.1172/JCI93349. (PMC free article) (PubMed) (CrossRef) (Google Scholar)

