

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v67i4.8996>

Espectro del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis overlap.

Nicole García Cuevas,¹ Catalina Bravo Mora,² Ana María Constain Ramos,³ Diana Carolina Estrada Cano,⁴ Isabel Cristina Cuellar Ríos,⁵ Sofía Londoño Arango⁶

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son reacciones cutáneas severas que provocan extensa necrosis y desprendimiento de la epidermis; cuando existe una superposición de estos padecimientos la afectación cutánea es del 10 al 30%. Los datos pediátricos son limitados y la mortalidad general y complicaciones a largo plazo en los niños son poco conocidas, con requerimiento de altos costos hospitalarios y hospitalizaciones prolongadas.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 7 años de edad con un cuadro clínico compatible con una reacción adversa a medicamentos severa dentro del espectro del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, polimedicaado e inicio reciente de levetiracetam.

CONCLUSIONES: Las reacciones adversas a medicamentos severas son raras y se han descrito en la población pediátrica, como lo demostró nuestro paciente. Aunque la inmunoglobulina y los corticosteroides en dosis altas a corto plazo se han considerado el tratamiento de elección, ninguna de estas terapias afecta el tiempo de curación de la enfermedad o la duración de la hospitalización y es necesario realizar un abordaje diagnóstico y proporcionar el tratamiento adecuado para evitar no sólo complicaciones sistémicas asociadas, sino también secuelas que generen un efecto cosmético y psicosocial a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Stevens-Johnson; necrólisis epidérmica tóxica; superposición; epidermis; niños.

Abstract

BACKGROUND: Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) is a severe skin disorder that prompts extensive necrosis and skin peeling. SJS/TEN can affect from 10 to 30% of total epidermis. Despite the knowledge that it often results in lengthy and costly hospitalization, there is limited pediatric research data on the condition; scant information exists on general mortality and long-term side effects in children.

CLINICAL CASE: A 7-year-old male patient whose clinical symptoms corresponded to Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis brought on by adverse reaction to polymedication, including recent introduction of levetiracetam.

CONCLUSIONS: Research has discovered few adverse reactions to medications in the pediatric population. Short-term treatment of choice is usually a combination of large doses of immunoglobulin and corticosteroids; however, these therapies do not affect length of treatment period or of hospital stay. Proper diagnosis and treatment are essential in preventing systemic complications, as well as long-term adverse cosmetic and psychological outcomes.

KEYWORDS: Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolysis; Overlap; Epidermis; Children.

¹ Residente de Pediatría.

² Residente de Dermatología.

³ Pediatra. Profesor clínico adjunto. Departamento de Pediatría.

⁴ Pediatra. Profesor asistente. Departamento de Pediatría. Magíster en Bioética.

⁵ Dermatóloga. Directora de Posgrados en Medicina. Profesora instructora, Departamento de Dermatología.

⁶ Médica y cirujana.

Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: abril 2022

Aceptado: junio 2022

Correspondencia

Nicole García Cuevas
garcia.nicole@javeriana.edu.co

Este artículo debe citarse como: García-Cuevas N, Bravo-Mora C, Constain-Ramos AM, Estrada-Cano DC, Cuellar-Ríos IC, Londoño-Arango S. Espectro del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica. Dermatol Rev Mex 2023; 67 (4): 570-576.

ANTECEDENTES

El síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), también llamada síndrome de Lyell,¹ son reacciones cutáneas severas que provocan extensa necrosis y desprendimiento de la epidermis.² Forman parte del grupo de lesiones ampollosas exfoliativas³ y la diferencia entre síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y superposición de SJS/NET se basa en el grado de desprendimiento de la piel: el síndrome de Stevens-Johnson se define como afectación cutánea menor del 10%; la necrólisis epidérmica tóxica como afectación cutánea mayor del 30% y la superposición de SJS/NET como afectación cutánea del 10 al 30%.⁴

Se han reportado incidencias de 0.4-1.2 casos por millón de personas por año.⁵ Tienen tasa alta de mortalidad de 1 al 9% en síndrome de Stevens-Johnson y del 30 al 50% en necrólisis epidérmica tóxica.⁶ Ocurren en todas las edades y hasta se han descrito casos en fetos; sin embargo, es más frecuente en mujeres y en adultos mayores.⁷

La incidencia reportada en niños es menor que en adultos y se ha postulado que este dato podría deberse a menor exposición a medicamentos sensibilizantes. Sin embargo, la incidencia de este grupo de enfermedades asociadas con lamotrigina, fármaco anticonvulsivo, es de 1:1000, mucho mayor que la reportada en adultos.⁸

Asimismo, el sistema inmunológico en la población pediátrica es dinámico y muestra cambios rápidos durante la edad preadolescente y la alta prevalencia de enfermedades con respuestas inmunológicas hiperactivas, como asma, eccemas, alergias y enfermedad inflamatoria intestinal asociadas con esos cambios inmunológicos podría contribuir a un aumento en la incidencia.⁹

La función normal de barrera de la piel se encuentra completamente afectada, lo que au-

menta el riesgo de infección, sepsis y conlleva a insuficiencia multiorgánica, que es la causa más común de muerte.¹⁰

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 7 años, natural de Venezuela, con antecedente de anemia de células falciformes diagnosticado a los 8 meses de vida, vasculopatía cerebral secundaria a enfermedad de moyamoya tipo III angiográfico, síndrome motor piramidal bilateral de predominio izquierdo, con antecedente de revascularización cerebral indirecta en 2019, con insuficiencia cardiaca congestiva compensada, con secuelas de enfermedad cerebrovascular isquémica que afectaban la calidad de vida, quien ingresó al Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) en Bogotá, Colombia, en junio de 2020 para realización de segunda revascularización cerebral indirecta por parte del servicio de neurocirugía y estudios prequirúrgicos por parte de hematología pediátrica.

Como antecedentes farmacológicos, el paciente tomaba ácido fólico 2 mg al día, carbamazepina 7 cc cada 8 horas, enalapril 2 mg cada 12 horas, espironolactona 12.5 mg cada 24 horas, carvedilol 2 mg cada 12 horas, hidroxiurea 500 mg al día y omeprazol 20 mg al día; además, se encontraba en el programa de transfusiones crónicas.

Cuatro días después de su ingreso, se encontró al paciente con deterioro neurológico dado por cambios comportamentales y síndrome convulsivo focal que generalizó, por lo que fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP). Permaneció 13 días en UCIP, durante su estancia se documentó infarto subagudo en territorio de la arteria cerebral media izquierda, insuficiencia respiratoria de origen central, asociado con sepsis de origen respiratorio con requerimiento de antibiótico de amplio espectro con cefepime y vancomicina, ventilación mecánica y ajuste de manejo anti-

convulsivo con carbamazepina y fenobarbital con posterior cambio a levetiracetam. Adicionalmente, tuvo insuficiencia suprarrenal del paciente crítico con requerimiento de hidrocortisona. Se realizó junta multidisciplinaria donde se consideró que el paciente tenía grave daño secuelar, con mal pronóstico neurológico y hematológico, con enfermedad incurable y calidad de vida ya restringida, por lo que se consideró que no era apto a nuevos procedimientos de embolización ni escalonamiento diagnóstico o terapéutico y se ofrecieron medidas para mejorar la calidad de vida, enfocadas en manejo analgésico, anticonvulsivo, nutricional y proceso de rehabilitación.

Trece días después de su egreso de la UCIP se evidenció la aparición de máculas y placas eritematosas en el cuello, el tórax anterior y el abdomen, que desaparecían a la digitopresión y placas eritematovioláceas con vesículas y ampollas de contenido serohemático. **Figura 1**

En 3 días estas lesiones evolucionaron como máculas violáceas de bordes definidos, algunas reticuladas, con ampollas y erosiones, afectando el 25% de la superficie corporal total (SCT), con erosiones en la mucosa oral, el tórax y el cuello y ampollas flácidas de contenido seroso en el tórax. **Figuras 2 y 3**

Paralelamente, tuvo deterioro infeccioso de foco pulmonar con requerimiento de cubrimiento antibiótico con ampicilina/sulbactam. Fue valorado por el servicio de dermatología, donde se consideró que las lesiones en la piel podrían ser una reacción alérgica medicamentosa; los posibles desencadenantes fueron: manejo anticonvulsivo con ajustes de carbamazepina y levetiracetam.

En este contexto se consideró el cuadro como un espectro síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica por porcentaje de SCT (aproximadamente un 25% de superficie erosionada o



Figura 1. Erosiones en la cara, mucosa de labios, tórax y cuello. Ampollas flácidas de contenido seroso en el tórax.

con ampollas), con SCORTEN 2 por taquicardia y porcentaje de afectación.

Por múltiples antecedentes del paciente, se realizó junta médica multidisciplinaria (pediatría, dermatología, neuropediatría, infectología pediátrica y cuidado paliativo), donde se realizó reorientación de esfuerzo terapéutico y se decidió retirar posibles agresores; se suspendieron ampicilina/sulbactam, carbamazepina y levetiracetam y se continuó con tratamiento anticonvulsivo



Figura 2. Placas eritematovioláceas con vesículas y ampollas de contenido serohemático.



Figura 3. Extensa erosión cubierta por el techo de una flictena.

con fenobarbital y clobazam. Adicionalmente, se indicó aumento de aporte hídrico venoso a 1000 cc/m²/día, manejo analgésico con morfina y paracetamol; se indicó protocolo de mínima

manipulación, manejo sintomático tópico con gasas vaselinadas y betametasona permanente cubriendo toda la superficie corporal afectada e inicio de corticosteroide sistémico con metilprednisolona durante 5 días.

El paciente tuvo evolución clínica favorable, con reepitelización de áreas erosionadas en la cara, el tronco y las extremidades, sin signos de respuesta inflamatoria sistémica, sin inestabilidad hemodinámica. Egresó con controles ambulatorios con evidencia de placas hiperpigmentadas residuales generalizadas, sin otros hallazgos al examen físico ni nuevos episodios.

DISCUSIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, también llamada síndrome de Lyell,¹ son reacciones cutáneas severas que provocan extensas necrosis y desprendimiento de la epidermis.²

Usualmente se asocian, pero no de forma exclusiva, con medicamentos, entre los cuales destacan las sulfonamidas, antiinflamatorios no esteroides, antiepilépticos y antibióticos,¹¹ como en nuestro paciente, que había estado expuesto a antibióticos y anticonvulsivos por las múltiples comorbilidades descritas. Hasta el 94% de los casos se desencadena por la administración de algún tipo de medicación previamente;¹² sin embargo, en aproximadamente del 20 al 25% de los casos no se conoce con exactitud el fármaco relacionado.³ Otros agentes etiológicos asociados son las infecciones, la vacunación, especialmente contra el sarampión, y la radioterapia.¹³

Asimismo, se han descrito asociaciones con enfermedades hematológicas malignas (leucemia o linfomas), ciertas infecciones como VIH, infecciones micóticas, infección por *Mycoplasma pneumoniae*, enfermedades hepáticas o renales⁴ y cualquier estado que genere inmunosupresión.

También existen formas idiopáticas desencadenadas por venenos o como una manifestación de la enfermedad de injerto contra huésped.³

La patogénesis exacta no se comprende del todo; sin embargo, se ha considerado un trastorno de hipersensibilidad tipo IV mediado por células T, como resultado principalmente de un efecto acumulativo de la estructura y metabolismo del fármaco asociado con los alelos HLA y los clonotipos de células T.¹⁴ La reacción de hipersensibilidad a un fármaco específico conlleva a infiltración en la piel de linfocitos T citotóxicos CD8, monocitos, macrófagos, células *Natural Killer* (NK) con reacción inmunitaria importante que causa que los queratinocitos pierdan su forma y adhesión y posteriormente ocurra necrosis dérmica que separa la epidermis de la dermis.¹⁴ En términos histopatológicos, puede observarse marcada apoptosis de los queratinocitos en la epidermis, con separación demoepidérmica y necrosis epidérmica.¹⁵

El diagnóstico se basa en la valoración clínica principalmente y la rápida asociación con los desencadenantes; los hallazgos histopatológicos complementarios no siempre son necesarios, pero muestran ampollas subepidérmicas con necrosis generalizada y queratinocitos apoptóticos, asociados con infiltrado inflamatorio linfocítico.⁴ El cuadro clínico suele aparecer entre 4 y 28 días después de la exposición al fármaco o factor desencadenante, como lo vimos en nuestro paciente; sin embargo, existen casos de reexposición a un fármaco con estructura similar y la enfermedad puede aparecer en cuestión de horas.¹⁶

En la mayoría de los casos se manifiesta un periodo prodrómico con síntomas inespecíficos, como fiebre, malestar general, mialgias, artralgias, síntomas gastrointestinales como vómito o diarrea o síntomas de las vías respiratorias. Adicionalmente, puede haber prurito conjuntival y dolor cutáneo leve a moderado.¹⁷

Luego de aproximadamente 24 horas del inicio del periodo prodrómico, aparecen máculas con configuración en dianas atípicas, que posteriormente se fusionan para formar ampollas flácidas que se desprenden como áreas de necrosis epidérmica.¹⁴ El patrón inicial consiste en áreas maculares que afectan predominantemente la cara y las extremidades, seguidas por eritema generalizado y la aparición de ampollas que se rompen y generan grandes colgajos de piel y signo de Nikolsky positivo,¹⁷ con extenso desprendimiento de la epidermis.¹⁸ Inicialmente afecta la cara y el tórax con posterior daño generalizado; incluso, puede afectar las palmas y las plantas en estadios iniciales. La reepitelización inicia una semana después y puede durar hasta 3 semanas, aunque en los niños esta reepitelización puede ser más rápida.¹⁹

El desprendimiento epidérmico deja una dermis expuesta e inflamada, con posterior aumento de susceptibilidad a desequilibrio electrolítico,¹⁰ pérdida de calor por evaporación con hipotermia posterior y estado hipercatabólico.¹⁹ Además de la piel, puede haber afectación de mucosas, como la boca, la nariz y el área genital;²⁰ incluso, puede afectar a nivel ocular conllevando a inflamación y pérdida de la superficie epitelial ocular.²¹

Asimismo, la lesión renal aguda es una complicación común. Se ha reportado en el 20 al 30% de los casos y de este grupo, el 5% requiere manejo con diálisis. La causa de la alteración renal es multifactorial; sin embargo, se destaca la pérdida aumentada de líquido por mucosa y superficie corporal que conlleva a necrosis tubular aguda.²²

El daño pulmonar se ha relacionado con tasa alta de mortalidad y la obstrucción de la vía aérea por edema, desprendimiento de la mucosa y acumulación de secreciones pueden conllevar a la necesidad de intubación y ventilación mecánica.²³ Las complicaciones pulmonares pueden ser desde bronquiolitis obliterante hasta enfermedad pulmonar intersticial.

Las secuelas visuales en aproximadamente el 33% de los pacientes pueden ser disminución de agudeza visual o erosiones corneales que pueden llegar hasta la ceguera.²⁴ Del mismo modo, en casos raros se han reportado insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad renal crónica y se ha descrito mayor riesgo de trastorno depresivo mayor y trastorno de estrés postraumático.⁵

El diagnóstico diferencial incluye erupciones maculares, eritema multiforme asociado con herpes simple, pustulosis exantemática aguda generalizada y síndrome de piel escaldada por estafilococo.²⁵

La interrupción inmediata de los fármacos causantes es decisiva en el tratamiento inicial. Además, debe realizarse la adecuada reposición de líquidos, evaluación del estado nutricional, manejo del dolor y, en caso de sospecha de infección cutánea, la administración oportuna de antibióticos.²⁴

Junto con lo anterior, debe darse cuidado especial de las lesiones en la piel y en las mucosas, así como cuidado ocular. La cicatrización es de particular relevancia en la población pediátrica como posible secuela a largo plazo con efecto cosmético y psicosocial, por lo anterior debe iniciarse con manejo conservador y, según cada caso, considerar un abordaje quirúrgico si falla el manejo conservador.²⁶

En términos dermatológicos, la hiperpigmentación e hipopigmentación posterior ocurre en el 14 hasta el 100% con alta incidencia en la población pediátrica; las cicatrices hipertróficas y queloides pueden verse hasta en el 40% y el síndrome de nevos melanocítico, caracterizado por la aparición abrupta de decenas de nevos en distribución agrupada, puede ocurrir desde la tercera semana hasta tres años después del episodio agudo en el 20% de los casos y predomina en niños y adultos jóvenes.²⁷

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y los corticosteroides en dosis altas a corto plazo se han considerado el tratamiento de elección,²⁸ sin embargo, no se ha visto que estas terapias afecten el tiempo de curación de la enfermedad o la duración de la estancia hospitalaria. Además, existen estudios que reportan la eficacia de ciclosporina e infliximab en casos tanto con medicamentos como con infecciones, y terapia antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF); no obstante, se necesitan más estudios para la confirmación y recomendación de estos medicamentos en la población pediátrica.²⁹

CONCLUSIONES

Se comunica el caso de un paciente pediátrico con espectro de síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, enfermedad poco prevalente en nuestro medio. Por lo general se asocia, pero no de forma exclusiva, con medicamentos; en nuestro paciente la causa fue multifactorial, en quien, debido a las múltiples comorbilidades y los diferentes tipos de medicamentos administrados, no se supo el principal factor desencadenante. Con la suspensión de medicamentos posiblemente causales asociada con cuidados de la piel y corticosteroide sistémico, nuestro paciente mejoró significativamente.

Aunque la inmunoglobulina y los corticosteroides en dosis altas a corto plazo se han considerado el tratamiento de elección, ninguna de estas terapias se ha visto que afecten el tiempo de curación de la enfermedad o la duración de la estancia hospitalaria y es necesario realizar un abordaje diagnóstico y tratamiento adecuado para evitar no sólo complicaciones asociadas sistémicas, sino también secuelas que generen un efecto cosmético y psicosocial a largo plazo.

REFERENCIAS

1. Fakoya AOJ, Omenyi P, Anthony P, Anthony F, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: extensive review of reports of drug-induced etiologies,

- and possible therapeutic modalities. *Open Access Maced J Med Sci* 2018; 6 (4): 730-8. Doi: 10.3889/oamjms.2018.148.
2. Salazar J, Valverde A, Agüero AC. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Medica Sinerg* 2020; 5 (1) :e308. Doi: 10.31434/rms.v5i1.308.
 3. Estrella A, Aramburu JA, González MY, Cachafeiro L, et al. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. *Rev Bras Ter Intensiva* 2017; 29 (4). Doi: 10.5935/0103-507X.20170075.
 4. Lerch M, Mainetti C, Terziroli B, Harr T. Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54 (1): 147-76. Doi: 10.1007/s12016-017-8654-z.
 5. Goyal S, Gupta P, Ryan CM, Kazlas M, et al. Toxic epidermal necrolysis in children: Medical, surgical, and ophthalmologic considerations: *J Burn Care Res* 2009; 30 (3): 437-49. Doi: 10.1097/BCR.0b013e3181a28c82.
 6. Frey N, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with commonly prescribed drugs in outpatient care other than anti-epileptic drugs and antibiotics: A population-based case-control study. *Drug Saf* 2019; 42 (1): 55-66. Doi: 10.1007/s40264-018-0711-x.
 7. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69 (2): 173.e1-173.e13. Doi: S0190962213005100.
 8. Das S, Ramamoorthy R. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Indian J Paediatr Dermatol* 2018; 19 (1): 9. Doi: 10.4103/ijpd.IJPD_120_17.
 9. Antoon J, Goldman J, Lee B, Schwartz A. Incidence, outcomes, and resource use in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Wiley Pediatr Dermatol* 2018; 35 (2): 182-187. Doi: 10.1111/pde.13383.
 10. Harris V, Jackson C, Cooper A. Review of toxic epidermal necrolysis. *Int J Mol Sci* 2018; 17 (12): 2135. Doi: 10.3390/ijms17122135.
 11. Kuroda T, Yokoyama Y, Yamada M, Yuhara S, et al. Warfarin-induced toxic epidermal necrolysis after mitral valve replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2020; 28 (9): 601-3. Doi: 10.1177/0218492320951024.
 12. Gerull R, Nelle M, Schaible T. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A review. *Crit Care Med* 2011; 39 (6): 1521-32. Doi: 10.1097/CCM.0b013e31821201ed.
 13. Sehgal VN, Srivastava G. Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome. *J Dermatol Treat* 2005; 16 (5-6): 278-86. Doi: 10.1080/09546630500375684.
 14. Kinoshita Y, Saeki H. A Review of the pathogenesis of toxic epidermal necrolysis. *J Nippon Med Sch* 2016; 83 (6): 216-22. Doi: 10.1272/jnms.83.216.
 15. Chung W-H, Hung S-I, Yang J-Y, Su S-C, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; 14 (12): 1343-50. Doi: 10.1038/nm.1884.
 16. Yin B, Vinturache A, Zhang Y, Lu M, et al. Toxic epidermal necrolysis in a child. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (5): 1712-3. Doi: S2213219820300581.
 17. Ringheanu M, Laude TA. Toxic epidermal necrolysis in children—An update. *Clin Pediatr (Phila)* 2000; 39 (12): 687-94. Doi: 10.1177/000992280003901201.
 18. Abe R. Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol* 2015; 42 (1): 42-8. Doi: 10.1111/1346-8138.12674.
 19. Alerhand S, Cassella C, Koefman A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the pediatric population. *Pediatr Emerg Care* 2016; 32 (7): 7. Doi: 10.1097/PEC.0000000000000840.
 20. Majumdar S, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Townshend AP. Interventions for toxic epidermal necrolysis. *Cochrane Skin Group, editor. Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD001435. Doi: 10.1002/14651858.CD001435.
 21. Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, Akpek EK, et al. Acute and chronic ophthalmic involvement in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis – A comprehensive review and guide to therapy. II. *Ophthalmic disease. Ocul Surf* 2016; 14 (2): 168-88. Doi: S1542012416000112.
 22. Concanno E, Kennedy S, Shelley O. Toxic epidermal necrolysis after acute burn injury. *Ann Burns Fire* 2018; 31 (4): 266-270.
 23. Williams V, Reddy M, Bansal A, Baranwal AK, et al. Intensive care needs and long-term outcome of pediatric toxic epidermal necrolysis – A 10-year experience. *Int J Dermatol* 2021; 60 (1): 44-52. Doi/10.1111/ijd.15054.
 24. 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.
 25. Atanasković M, Medjo B, Gavrović M, Ćirković T, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24 (7): 645-9. Doi: 10.1111/pai.12121.
 26. McPherson T, Exton LS, Biswas S, Creamer D, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in children and young people. *Br J Dermatol* 2019; 181 (1): 37-54. Doi: 10.1111/bjd.17841.
 27. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS/TEN necessitates multidisciplinary follow-up. *Br J Dermatol* 2017; 177 (4): 924-35. Doi: 10.1111/bjd.15360.
 28. Wang F, Ma Z, Wu X, Liu L. Allopurinol-induced toxic epidermal necrolysis featuring almost 60% skin detachment. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98 (25): e16078. Doi: 10.1097/MD.00000000000016078.
 29. Ramien M, Goldman JL. Pediatric SJS-TEN: Where are we now? *F1000Research* 2020; 9: 982. Doi: 10.12688/f1000research.20419.1.