

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v65i6.7174>

Síndrome de Stevens-Johnson inducido por paracetamol en un paciente pediátrico

Stevens-Johnson syndrome induced by paracetamol in a pediatric patient.

Brandon Alonso Rodríguez-Pinzón,¹ Nohemi Trejo-Chavira,² Abraham Benjamín Alfaro-Sánchez,³ Rebeca del C Rodríguez-Cabral,⁴ Diana González-Cabello⁵

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad mucocutánea poco frecuente pero potencialmente mortal. Su causa principal es la hipersensibilidad secundaria a la ingesta de fármacos, entre los que destacan carbamazepina, alopurinol y sulfonamidas. El paracetamol, como agente causal, se ha sido reportado poco, con predominio en el continente asiático.

CASO CLÍNICO: Paciente masculino de 3 años de edad con antecedente de alergia a penicilina, que inició con máculas eritematovioláceas en el tronco, secundarias a la administración de paracetamol para el alivio de dolor abdominal y testicular. Acudió a urgencias en donde le indicaron antihistamínicos y aumento de la dosis de paracetamol, posterior a lo cual el cuadro se generalizó agregándose ampollas y áreas de piel desnuda con afectación sistémica. Debido a esto, fue hospitalizado en la unidad de cuidados intensivos pediátricos en donde se estableció el diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson, e inició tratamiento centrado en inmunoglobulina y esteroides con lo que tuvo mejoría clínica progresiva.

CONCLUSIONES: Aunque la mayor parte de las reacciones de hipersensibilidad por fármacos se limita a reacciones cutáneas leves, es importante reconocer que aún los medicamentos aparentemente inocuos, como el paracetamol, pueden ser causa de reacciones secundarias severas, como el síndrome de Stevens-Johnson.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Stevens-Johnson; necrólisis epidérmica tóxica; paracetamol; hipersensibilidad.

Abstract

BACKGROUND: Stevens-Johnson syndrome is a rare and life-threatening mucocutaneous disease. Its main etiology is hypersensitivity secondary to drug intake, where carbamazepine, allopurinol and sulfonamides stand out. Paracetamol as a causal agent has been described in only a few reports and case series, predominantly in Asian population.

CLINICAL CASE: A 3-years-old male patient with a history of penicillin allergy. He presented erythematous-violaceous macules on the trunk secondary to the administration of paracetamol to relieve abdominal and testicular pain. He went to the emergency room where he received antihistamines and the dose of paracetamol was increased. After this, he began to exhibit blisters and areas of detached skin with systemic affection. Due to this, he was hospitalized in the pediatric intensive care unit where the diagnosis of Stevens-Johnson syndrome was established. His main treatment was focused on immunoglobulin and steroids, with which he presented progressive clinical improvement.

CONCLUSIONS: Although most of drug hypersensitivity reactions are limited to mild skin conditions, it is important to recognize that even seemingly innocuous medications, such as paracetamol, can cause severe side reactions like Stevens-Johnson syndrome.

KEYWORDS: Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolysis; Paracetamol; Hypersensitivity.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Residente de Dermatología.

³ Jefe del Servicio de Dermatología.

⁴ Dermatólogo adjunto al Servicio de Dermatología.

Clínica Hospital A Constitución, ISSSTE, Monterrey, Nuevo León, México.

⁵ Patóloga, práctica privada.

Recibido: abril 2021

Aceptado: junio 2021

Correspondencia

Brandon Alonso Rodríguez Pinzón
alonso.rodpi@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Rodríguez-Pinzón BA, Trejo-Chavira N, Alfaro-Sánchez AB, Rodríguez-Cabral RC, González-Cabello D. Síndrome de Stevens-Johnson inducido por paracetamol en un paciente pediátrico. Dermatol Rev Mex 2021; 65 (6): 991-998.

ANTECEDENTES

El síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad mucocutánea poco frecuente pero potencialmente mortal. Tiene incidencia anual en la población general de 1.2 a 6 casos por millón de habitantes, con ligera predisposición por el sexo femenino.¹⁻⁴ No obstante, su incidencia y prevalencia en pacientes pediátricos no está del todo esclarecida.

Esta enfermedad es consecuencia de la extensa muerte de queratinocitos que resulta en la separación de la unión dermoepidérmica y desprendimiento de la membrana mucosa. Diversos haplotipos se han relacionado con esta enfermedad, principalmente en la población asiática; destacan HLA-A*24:02, HLA-A*31:01, HLA-B*12, HLA-B*15:02, HLA-B*51:01, HLA-B*58:01 y HLA-DQB1*06:01.^{1,2,3,5,6,7} La administración de medicamentos se ha relacionado directamente con la aparición de esta enfermedad; se ha identificado como el origen de la misma en más del 50% de los casos. Entre los fármacos implicados destacan el alopurinol, las sulfonamidas y los anticonvulsivos aromáticos. Otras causas menos frecuentes pero igualmente reconocidas son ciertas infecciones bacterianas, principalmente por *Mycoplasma pneumoniae*, infecciones víricas, como herpes virus o citomegalovirus, e inmunizaciones.^{1,2,3,6,8,9,10}

La fisiopatología se asocia con un error en la capacidad para eliminar metabolitos intermedios de ciertos fármacos, lo que desencadena una respuesta de hipersensibilidad denotando apoptosis de queratinocitos, mismos que al no ser fagocitados con presteza sufren necrólisis. Al perder su coalescencia con los mismos adyacentes y con la membrana basal, la estructura total de la epidermis pierde viabilidad y se desprende. Existen diversas vías por las que acontece este hecho, como el desencadenamiento de apoptosis por la unión del ligando Fas (CD95L, FasL) a su receptor

de muerte homónimo (Fas, CD95, Apo-1), o la liberación de citocinas proapoptóticas, como la granulinsina, la granzima B o la anexina.^{1,2,3,5,7}

El cuadro clínico consiste en un pródromo hasta en el 30% de los pacientes con duración de uno a siete días.⁹ Suele comenzar de forma insidiosa con síntomas inespecíficos, como congestión de mucosas, fiebre, mialgias, artralgias y conjuntivitis purulenta tras lo cual comienzan las manifestaciones cutáneas.^{1,8,9} Las lesiones aparecen inicialmente como máculas eritematosas o purpúricas de diversos tamaños con tendencia a coalescer. A medida que progresa la necrosis de queratinocitos, estas máculas adquieren un tono grisáceo característico y la separación de la membrana basal da paso a la generación de ampollas intraepidérmicas y Nikolsky positivo. Finalmente, la epidermis se desprende y aparecen extensas zonas de piel denudada y desprotegida.^{1,8} La extensión de las lesiones cutáneas es el mayor factor pronóstico de la enfermedad, haciendo la distinción clínica entre síndrome de Stevens-Johnson con una superficie corporal afectada menor al 10%, su variante con aún mayor mortalidad, la necrólisis epidérmica tóxica cuando la afección es mayor al 30%, y la superposición síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica cuando ésta se encuentra entre el 10 y el 30%.^{1,2,8}

El tratamiento debe llevarse en una unidad de terapia intensiva, debido a la acelerada progresión, riesgo de complicaciones y elevada mortalidad, reportada en aproximadamente el 5% en caso de síndrome de Stevens-Johnson y de hasta el 35% cuando hay progresión a necrólisis epidérmica tóxica.^{1,3,8} Su terapia base es la inmunoglobulina IV IgG poliespecífica a dosis de 0.5 a 2 g/kg al día durante 4 días; aunque también se ha propuesto la administración de esteroides, ciclosporina o antagonistas de TNF- α , como el infliximab y etanercept.^{2,8,9,11}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 3 años de edad que fue ingresado al servicio de urgencias de la Clínica A Constitución en Monterrey, Nuevo León, México, por padecer un cuadro clínico de 4 días de evolución caracterizado en su inicio por una dermatosis localizada al tronco que afectaba predominantemente el tórax y la espalda alta, constituida por máculas eritematovioláceas sumamente pruriginosas. El paciente tenía el único antecedente personal relevante de alergia a la penicilina. Entre sus antecedentes heredofamiliares, contaba con madre y dos tíos maternos con antecedentes importantes de atopia, entre ellos alergias alimentarias, asma y rinitis alérgica. Al interrogatorio, la madre relató que el cuadro comenzó con dolor testicular y abdominal, así como enrojecimiento del párpado superior izquierdo por lo que decidió administrarle paracetamol a dosis de 2.5 mL cada 8 horas. Posterior a dos dosis surgieron máculas eritematovioláceas en el abdomen y la pelvis, de distinto tamaño, algunas de éstas llegando a confluir (**Figura 1**). En el servicio de urgencias se le diagnosticó exantema viral y se le indicaron antihistamínicos de primera y segunda generación, baños coloides, hidrocortisona tópica, óxido de zinc y se decidió aumentar la dosis de paracetamol a 5 mL cada 6 horas con lo que egresó sin periodo de vigilancia intrahospitalaria. El paciente mostró evolución tórpida en las siguientes 24 horas, con aumento del número de lesiones descritas, edema bipalpebral y peribucal, eritema generalizado y ampollas flácidas de contenido seropurulento. (**Figura 2**). Estos signos se acompañaron de fiebre y severo malestar general, por lo que fue trasladado al hospital e ingresado a la unidad de cuidados intensivos pediátricos.

Fue interconsultado al departamento de Dermatología y al examen físico se observó una dermatosis generalizada, que no afectaba la zona anal, lumbar y la parte distal de las extremidades pélvicas; polimórfica, caracterizada por eritema



Figura 1. Inicio del cuadro posterior a dos dosis de paracetamol con edema bipalpebral, eritema, algunas lesiones máculo-papulares eritemato-violáceas y algunas ampollas menores a 1 cm.

confluente de tono violáceo-marrón, algunas placas máculo-papulares en la cara y el tronco, ampollas de hasta 2 cm, flácidas, de contenido seropurulento predominantemente en la espalda y las manos, algunas de ellas conflúan y otras mostraban el techo colapsado dejando zonas de piel desnuda y exulceraciones, algunas cubiertas por costras sanguíneas y melicéricas y otras con áreas impetiginizadas, así como descamación en láminas finas pequeñas y grandes. El signo de Nikolsky se encontró positivo únicamente sobre las lesiones ampollosas y no sobre las placas máculo-papulares, por lo que, en con-



Figura 2. Dermatitis posterior a la continuación y aumento de dosis de paracetamol caracterizada por edema de toda la cara, úlceras orales, eritema generalizado, algunas ampollas pequeñas y áreas de piel denudada.

junto con la piel denudada, se determinó un total de superficie corporal afectada menor al 10%. En la mucosa oral y genital mostró eritema, edema y algunas ulceraciones muy dolorosas, la mucosa ocular con secreción purulenta de ambos ojos, además de edema bpalpebral (**Figura 3**). Se encontraba en estado crítico en la unidad de cuidados intensivos, con picos febriles de hasta 39°C, episodios de taquicardia y taquipnea. En



Figura 3. Dermatitis al terminar la inmunoglobulina con eritema confluyente de tono violáceo-marrón, descamación en láminas finas pequeñas y grandes, áreas de piel denudada.

sus laboratorios iniciales contaba con hiponatremia dilucional, hiperglucemia leve, neutrofilia y linfopenia. Albúmina 2.8 g/dL, DHL 306 UI/L, fosfatasa alcalina 145 UI/L, PCR 50 mg/dL, VSG 38 mg/dL, lactato 3.8 mmol/L, procalcitonina 2.58 ng/mL. Anticuerpos negativos para virus del herpes simple y citomegalovirus.

Se decidió la toma de biopsia de la lesión del pie izquierdo el día posterior a la finalización de la terapia con inmunoglobulina. Ésta mostró una epidermis adelgazada con queratinocitos necróticos dispersos e hiperpigmentación de la capa basal (**Figura 4**). En cuanto a la dermis papilar, se apreciaba un infiltrado linfocitario agudo y crónico perivascular y perineural con moderados eosinófilos (**Figura 5**). La clínica y la dermatopatología confirmaron la sospecha de síndrome de Stevens-Johnson, por lo que se inició su abordaje terapéutico con inmunoglobulina IV a dosis de 1 g/kg al día durante 4 días aunado a esteroide sistémico a base de metilprednisolona 4 mg/kg al día. Además, se le otorgó doble terapia sistémica antimicrobiana con linezolid y ceftriaxona; cloranfenicol e hipromelosa para su tratamiento

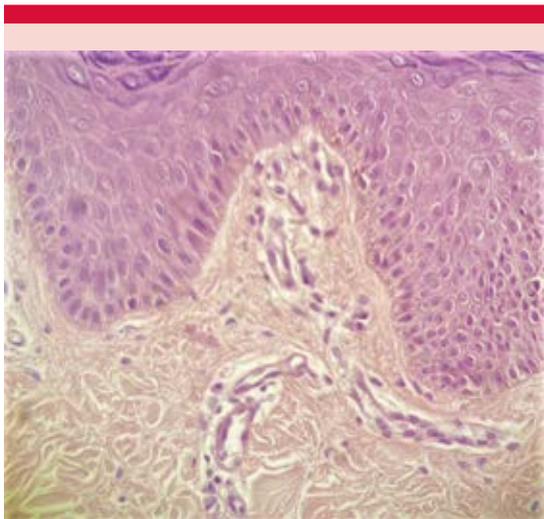


Figura 4. H&E 10x. Infiltrado linfocitario perivascular. Queratinocitos necróticos dispersos e hiperpigmentación de la capa basal.

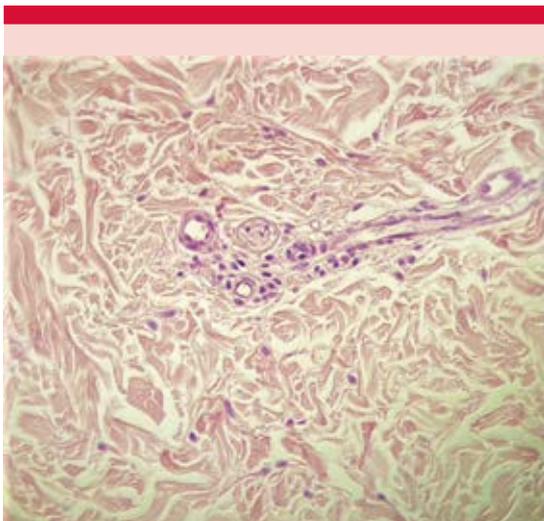


Figura 5. H&E 40x. Infiltrado inflamatorio crónico perivascular y perineural en la dermis papilar.

oftálmico; dexmedetomidina y buprenorfina como sedativo y analgésico, respectivamente, y fomentos de permanganato de potasio en áreas

de piel denudada junto con mupirocina tópica en áreas de impetiginización.

El paciente se mantuvo en hospitalización por un periodo total de 9 días en el que mostró alivio notorio de sus lesiones, con reepitelización de la mayor parte de las mismas, así como alivio de los síntomas generales. Ante su mejoría clínica y estabilización hemodinámica, se decidió su egreso con seguimiento en la consulta externa por parte del departamento de Dermatología. Actualmente se encuentra en vigilancia con remisión total de las lesiones y fue referido al servicio de Inmunoalergias para la realización de pruebas de alérgenos.

DISCUSIÓN

En el grupo de las farmacodermias, el síndrome de Stevens-Johnson y sus variantes ostentan el primer lugar en cuanto a índice de mortalidad. Debido a esto, discernir con prontitud entre síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica resulta fundamental. La diferencia entre éstos radica en el porcentaje de superficie corporal afectada, en la que se considera toda piel con signo de Nikolsky positivo y la que expone superficie ya denudada, lo que fisiopatológicamente se traduce en aquella epidermis que ya se ha implicado en el proceso de apoptosis y necrosis de los queratinocitos y, en consecuencia, ha sufrido desprendimiento de la membrana dermoepidérmica.^{1,12} Al tener tal consideración, no sólo se tomará en cuenta la superficie clínicamente denudada, sino también la que consecuentemente lo hará y, por ende, se tendrá una perspectiva fidedigna del nivel de afección.

La enfermedad no se consideró durante el primer acercamiento del paciente al área de urgencias, debido a que se trata de un padecimiento muy escasamente reportado en nuestro medio. Incluso se aumentó la dosis inicial de paracetamol

por parte de ese departamento, sin considerar algún nivel de hipersensibilidad al fármaco como posible causa. Aunque algunos autores señalan que la reacción no está proporcionalmente relacionada con la dosis,² está bien descrito que la suspensión temprana del fármaco sospechoso se ha relacionado con menor índice de progresión, así como disminución en la mortalidad.^{9,13} Además, es importante considerar que se ha reportado mayor incidencia de síndrome de Stevens-Johnson en los pacientes pediátricos. En un estudio realizado por Antoon y su grupo se documentaron 1486 casos de síndrome de Stevens-Johnson y sus variantes en menores de 18 años, y se expuso una incidencia de 6.3 casos por cada 100,000 habitantes para síndrome de Stevens-Johnson exclusivamente. Además, reportaron que existe un pico de manifestación en la edad pediátrica entre 11 y 15 años donde la manifestación aumenta a 38.4 casos por cada 100,000 habitantes.¹⁴

Entre la diversidad de etiopatogenias propuestas para síndrome de Stevens-Johnson, en nuestro paciente se descartaron las causas infecciosas más frecuentes al mostrar anticuerpos negativos para virus del herpes simple y citomegalovirus y no denotar datos de neumonía atípica por *M. pneumoniae*. Esto resulta especialmente importante en la población pediátrica, cuyo porcentaje de afección por infecciones asciende hasta el 31%, contrario a los adultos en los que se reporta como responsable en tan solo el 3.4%.^{10,12}

Continuando con el abordaje, resultaba notorio que las manifestaciones cutáneas ocurrieron posteriores a la administración de paracetamol. Este fármaco representa el antipirético más prescrito en el mundo, y su administración se considera segura salvo por su relativa hepatotoxicidad dependiente de dosis. Sin embargo, se ha descubierto que hasta un 10% de la población pediátrica puede mostrar hipersensibilidad al mismo, las reacciones cutáneas son las asociadas con más frecuencia.¹⁵ En un estudio de farmaco-

vigilancia realizado por Bettuzzi y su grupo se examinaron más de 27 mil casos de síndrome de Stevens-Johnson y sus variantes entre 1997 y 2001 y entre 2016 y 2020, entre los cuales se logró implicar a 621 distintos fármacos como causales de enfermedad. Dentro de esta base, el paracetamol se adjudicó en menos del 1% de los casos al encontrarse reportado en tan solo 231 de éstos.¹⁶ La bibliografía disponible que ha documentado este síndrome asociado con la administración de paracetamol se limita a algunos pocos reportes de caso, y esto casi exclusivamente en población asiática.¹⁷⁻²⁰ Se han propuesto diversas asociaciones genéticas que correlacionan mutaciones en el sistema mayor de histocompatibilidad y la predisposición a la aparición de síndrome de Stevens-Johnson con ciertos fármacos. Las más comúnmente reportadas implican la asociación de HLA-B*15:02 con carbamazepina, HLA-B*58:01 con allopurinol^{4,5,9} y HLA-C*04:01 con nevirapina.²¹ Recientemente se pusieron a consideración nuevas asociaciones genéticas que vinculan al paracetamol y las alteraciones en HLA-B*44:03, HLA-A*33:03 y HLA-C*0701, no sólo con mayor predisposición para la aparición de síndrome de Stevens-Johnson, sino también con la tendencia de padecer complicaciones oculares severas.²² Asimismo, se ha documentado una asociación entre el HLA-B*57:01 y reacciones alérgicas vinculadas con paracetamol y con algunas penicilinas.²¹ Como se puntualizó, el paciente tenía el antecedente de alergia a las penicilinas, documentada desde los 6 meses de edad; por ende, es posible plantear la hipótesis de que la respuesta inmunomediada en él pudo haber sido consiguiente a la predisposición genética subyacente.

Como principales diagnósticos diferenciales del síndrome de Stevens-Johnson siempre deben considerarse el lupus cutáneo agudo, las enfermedades ampollosas autoinmunitarias, la enfermedad aguda de injerto contra huésped grado IV, el síndrome DRESS y, principalmente,

el síndrome de la piel escaldada por estafilococo (SSSS); este último debido a que su clínica tiene similitudes muy exactas. El SSSS, también conocido como enfermedad de Ritter, es una afección cutánea de trascendencia sistémica mediada por la toxina exfoliativa tipo A y B de *Staphylococcus aureus* grupo phago II. Característicamente predomina en el grupo de edad de nuestro paciente, menores de 5 años.²³ Con frecuencia se confunde con el síndrome de Stevens-Johnson, pues se manifiesta como una eritrodermia con formación de ampollas intraepidérmicas y posterior denudación y descamación de la piel. No obstante, puede diferenciarse principalmente por dos circunstancias, que se atestiguaron de manera exitosa en el paciente. La primera de ellas es la afección a las mucosas, ausente en el SSSS, pero presente hasta en el 90% de los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson, acorde con nuestro caso.^{1,8} Y la segunda, la biopsia característica de síndrome de Stevens-Johnson, en la que se encontraron signos de necrosis. Aunado a lo anterior, las lesiones presentes en el síndrome de Stevens-Johnson suelen estar descritas como de comienzo en el tronco para posteriormente diseminarse a la cabeza, el cuello y las extremidades superiores, con tendencia a no afectar las extremidades inferiores, sobre todo en su porción distal;¹ datos compatibles con la evolución reportada. Además, este proceso suele limitarse a un periodo crítico de 24 a 72 horas para después comenzar con la etapa de recuperación, en la que la piel sufre descamación exfoliativa y se reepiteliza en cerca de 10 a 14 días sin dejar cicatriz.^{2,8} Nuestro paciente tuvo una similitud cronológica con lo descrito, lo que apoyó fuertemente el diagnóstico clínico.

Una vez que la progresión clínica hizo evidente el diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson, se decidió un tratamiento multidisciplinario dentro de una unidad de terapia intensiva, debido al elevado riesgo de estos pacientes de padecer complicaciones fulminantes, como

sepsis por sobreinfección, sangrados abundantes, insuficiencia hepática, insuficiencia renal o pancreatitis aguda, lo que se correlaciona con su mortalidad.^{9,24,25} Si bien en la edad pediátrica se han observado valores menores de mortalidad, al reportar cifras hasta del 3.6% para síndrome de Stevens-Johnson y del 7% en caso de progresión a necrólisis epidérmica tóxica,²⁴ la estimación del pronóstico aún es compleja. En la población adulta, la herramienta denominada SCORTEN (*Score of Toxic Epidermal Necrosis*) es útil para ello; sin embargo, no hay alguna escala específica para pacientes pediátricos. Se han realizado un par de estudios que permiten usarla en pacientes menores de 18 años,^{7,26} lo que permitió otorgarle a nuestro paciente un puntaje de 3, y esto le confirió un riesgo de mortalidad del 35%.

CONCLUSIONES

El paracetamol, a pesar de simular ser un fármaco inocuo que se encuentra a disposición de la mayor parte de la población, no deja de ser un fármaco que, al igual que el resto, necesita una prescripción de carácter médico. Los pacientes pediátricos muestran mayor tendencia a la hipersensibilidad ante fármacos, por lo que la administración de cualquiera de éstos debe realizarse con cautela. A pesar de que el síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad poco reportada en la bibliografía, está bien descrito que existen más de 600 fármacos adjudicados a ésta y que tiene mayor incidencia en los pacientes pediátricos. Por ende, siempre debe tenerse en cuenta como un diagnóstico diferencial al atender a esta población, sobre todo bajo el precepto de que la suspensión temprana del fármaco tiene un efecto positivo en el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Bologna J, et al. *Dermatology*. 4th ed. Volume 1. Mosby, 2018.

2. Arenas R. Atlas de dermatología: Diagnóstico y tratamiento. 7th ed. McGraw-Hill Interamericana, 2019.
3. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Our current understanding. *Allergology Int* 2006; 55 (1): 9-16. <https://doi.org/10.2332/allergo-lint.55.9>.
4. Nguyen KD, Tran TN, Nguyen MLT, Nguyen HA, Nguyen HA, Vu DH, Nguyen VD, Bagheri H. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal Necrolysis in vietnamese spontaneous adverse drug reaction database: A subgroup approach to disproportionality analysis. *J Clin Pharm Ther* 2018; 44 (1): 69-77. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12754>.
5. Hasegawa A, Abe R. Recent advances in managing and UNDERSTANDING Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Research* 2020; 9: 612. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24748.1>.
6. Esmailzadeh H, Farjadian S, Alyasin S, Nemati H, Nabavizadeh H, Esmailzadeh E. Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reaction and its HLA association among pediatrics. *Iran J Pharm Res Winter*. 2019; 18 (1): 506-522.
7. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A CONCISE review with a comprehensive summary of therapeutic interventions Emphasizing supportive measures. *Adv Ther* 2017; 34 (6): 1235-1244. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0530-y>.
8. Saúl A, et al. Lecciones de Dermatología. 16th ed. McGraw-Hill Interamericana, 2017.
9. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal Necrolysis in children. *Arch Dis Child* 2013; 98 (12): 998-1003. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303718>.
10. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, Shear NH, Koren G, Shannon MW, Garcia-Bournissen F. Recurrence and outcomes of stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2011; 128 (4): 723-728. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3322>.
11. Chafanska L, Saunte DM, Behrendt N, Nygaard U, Christensen RJ, Sand C, Jemec GB. Pediatric toxic epidermal necrolysis treated successfully with infliximab. *Pediatr Dermatol* 2019; 36 (3): 342-345. <https://doi.org/10.1111/pde.13778>.
12. Noe MH, Micheletti RG. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol* 2020; 38 (6): 607-612. <https://doi.org/10.1016/j.clndermatol.2020.06.016>.
13. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 2000; 136 (3). <https://doi.org/10.1001/archderm.136.3.323>.
14. Antoon JW, Goldman JL, Lee B, Schwartz A. Incidence, outcomes, and resource use in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatric Dermatology* 2018; 35 (2): 182-187. <https://doi.org/10.1111/pde.13383>.
15. Gabrielli S, Langlois A, Ben-Shoshan M. Prevalence of hypersensitivity reactions in children associated with acetaminophen: A systematic review and meta-analysis. *Int Arch Allerg Immunol* 2018; 176 (2): 106-114. <https://doi.org/10.1159/000487556>.
16. Bettuzzi T, Ingen-Housz Oro S, Chinchilla Purtillo C, Le Cleach L, Maison P, de Prost N, Wolkenstein P, Lebrun-Vignes B, Sbidian E. Changing spectrum of suspected drugs of epidermal necrolysis: An WHO pharmacovigilance database analysis from 1997 to 2020. *J Am Acad Dermatol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.10.091>.
17. Biswal S, Sahoo SS. Paracetamol induced Stevens-Johnson syndrome - toxic epidermal Necrolysis overlap syndrome. *Int J Dermatol* 2013; 53 (8): 1042-1044. <https://doi.org/10.1111/ijd.12355>.
18. Khawaja A, Shahab A, Hussain SA. Acetaminophen induced Steven Johnson syndrome-toxic epidermal necrolysis overlap. *J Pak Med Assoc* 2012; 62 (5): 524-7.
19. Rajagopalan S, Bhalla A, Pandhi P, Malhotra S, Kaur S, Dogra S. Toxic epidermal necrolysis induced by rarely implicated drugs. *Indian J Pharmacol* 2012; 44 (2): 272. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.93871>.
20. Rajput R, Sagari S, Durgavanshi A, Kanwar A. Paracetamol induced Steven-Johnson syndrome: A rare case report. *Contemporary Clinical Dentistry* 2015; 6 (6): 278. <https://doi.org/10.4103/0976-237x.166838>.
21. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Antibiotic allergy. *Lancet* 2019; 393 (10167): 183-198. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32218-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32218-9).
22. Jongkhajornpong P, Ueta M, Lekhanont K, Puangsri-charern V, Prabhasawat P, Chantaren P, Pisuchpen P, Kinoshita S. Association of HLA polymorphisms and acetaminophen-related Stevens-Johnson syndrome with sever ocular complications in Thai population. *Br J Ophthalmol* 2020. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317315>.
23. Sahagún-Cuevas M, Pulido-Guerrero C, Navarro-Sandoval C, Rivera-Valdivia W. Enfermedad de Ritter en un recién nacido. Reporte de un caso. *Rev Med MD* 2015; 6.7 (4): 307-310.
24. Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB, Paller AS, Silverberg JL. Pediatric Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal Necrolysis in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (5). <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.024>.
25. Gao X, Tang X, Ai L, Gao Q, Liao Q, Chen M, Chen X, Zhou H, Ye Y, Li M, Han J, Wang F. Acute pancreatic injuries: A complication of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with cytotoxic immunocell activation. *J Am Acad Dermatol* 2021; 84 (3): 644-653. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.06.043>.
26. Sorrell J, Anthony L, Rademaker A, Belknap SM, Callahan S, West DP, Paller AS. Score of toxic epidermal necrosis predicts the outcomes of pediatric epidermal necrolysis. *Pediatr Dermatol* 2017; 34 (4): 433-437. <https://doi.org/10.1111/pde.13172>.