

Zespoły Stevens-Johnsona i Lyella – występowanie, patogeneza, obraz kliniczny i zasady postępowania

Stevens-Johnson and Lyell syndromes – prevalence, pathogenesis, clinical picture and management

ANDRZEJ DZIEDZICZKO, MICHAŁ PRZYBYSZEWSKI, ANDRZEJ KUŹMIŃSKI

Katedra i Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Collegium Medicum w Bydgoszczy Uniwersytetu im. Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Ujejskiego 75, 85-168 Bydgoszcz

Zespół Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrom – SJS) i toksyczna nekroliza naskórka (Toxic Epidermal Necrolysis – TEN) są wariantami tego samego zespołu. W SJS proces zajmuje mniej niż 10% całkowitej powierzchni skóry; w nakładaniu się TEN na SJS proces zajmuje 10-30% skóry, a w TEN nawet ponad 30% powierzchni skóry. SJS/TEN zalicza się do wielonarządowych zespołów zagrażających życiu. Śmiertelność w SJS wynosi około 5%, a w TEN około 30%. SJS/TEN może być wywołany lekiem, infekcją lub przyczyną nieznaną. Pacjenci z SJS/TEN powinni być przekazani do oddziału intensywnej terapii albo oddziału leczenia oparzeń. W leczeniu należy rozważyć wykorzystanie plazmaferezy, immunosupresji lub wysokich dawek immunoglobuliny.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(1), 6-10

Słowa kluczowe: zespół Stevens-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are variants of the same process. In SJS, epidermal detachment involves less than 10% of the total body skin area; the SJS-TEN overlap is said to represent an epidermal detachment between 10 and 30%; TEN is associated with a detachment greater than 30%. SJS-TEN is an acute, potentially life-threatening disease. For SJS, mortality is about 5%, while for TEN the corresponding figure is about 30%. SJS/TEN can be induced by drug, infection or may be idiopathic. Patients with SJS/TEN should be treated at an intensive care unit (ICU) or a scald treatment clinic. The possible treatment procedures should consider the use of plasmapheresis, immunosuppression and high-dose intravenous immunoglobulin.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(1), 6-10

Key words: Stevens-Johnson syndrom, toxic epidermal necrolysis

Niezamierzona bądź szkodliwa reakcja organizmu na lek, podany w standardowej dawce i właściwą drogą, w celach profilaktycznych, diagnostycznych albo leczniczych nazwano niekorzystną reakcją na lek. Na początku lat 90. ubiegłego wieku Rawlins i Thompson podzielili niekorzystne reakcje na leki na typy A i B. Reakcje typu A obejmują pospolite, dające się łatwo przewidzieć odpowiedzi na lek, mogące wystąpić u każdej osoby. Reakcje typu B to rzadkie i trudne do przewidzenia odpowiedzi na lek, występujące tylko u osób nadwrażliwych [1].

Typ A reakcji na lek jest częsty i obejmuje około 80% odpowiedzi niekorzystnych na leki i zależy w głównej mierze od dawki podanego leku. Takie reakcje są łatwe do zdiagnozowania przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, ponieważ są zwykle następstwem: przedawkowania albo toksyczności, działania ubocznego leku w zalecanej dawce oraz interakcji z innymi lekami lub składnikami pokarmu [1].

Reakcje typu B nie są już tak powszechne, są zwykle nieprzewidywalne i dlatego trudne do zidentyfikowania. Do reakcji typu B należą: nietolerancja leku, pojawiająca się przy niskim progu reaktywności na lek, idiosynkrazja, występująca prawdopodobnie z powodu defektu lub niedoboru enzymów uczestniczących w metabolizowaniu leków, alergia na lek, czyli reakcja immunologiczna, oraz reakcja pseudoalergiczna (anafilaktoidalna, rzekomoalergiczna) manifestująca się klinicznie podobnie jak alergia na lek, w której ewentualne uwalnianie histaminy nie ma jednak podłoża immunologicznego [1].

Na podstawie obrazu klinicznego reakcje niepożądane na leki można podzielić na jedno-, lub wielonarządowe. Zespół Stevens-Johnsona i zespół Lyella zaliczają się do ciężkich, zagrażających życiu zespołów wielonarządowych.

Definicja Zespołu Stevensa-Johnsona i Zespołu Lyella

Zespół Stevens-Johnsona (*Stevens-Johnson syndrome* – SJS) i Zespół Lyella (*toxic epidermal necrolysis* – TEN, toksyczna nekroliza naskórka, zespół oparzonej skóry lub rozległego spęłzania naskórka) są dwoma odmianami tego samego procesu [2], manifestującego się martwicą keratynocytów, prowadzącą do spęłzania naskórka, tworzeniem się nadżerek na błonach śluzowych oraz odczynem ze strony innych narządów. Początkowo oba zespoły zaliczano do cięższych postaci rumienia wielopostaciowego (*erythema multiforme* – EM), ponieważ w początkowej fazie SJS/TEN obserwowano zmiany skórne, typowe dla EM, pod postacią rumieni obrzękowych lub płaskich, nieregularnych i obrączkowatych, typu „tarczy strzelniczej”. *Erythema multiforme* charakteryzuje się jednak łagodniejszym przebiegiem, większą skłonnością do nawrotów, a etiologia, w przeciwieństwie do SJS/TEN, kojarzy częściej z infekcjami niż z lekami [3,4].

Od 1993 r. obowiązuje trzystopniowa klasyfikacja SJS/TEN, której kryterium jest wielkość pola powierzchni spęłzania naskórka. Na tej podstawie wyróżnia się: 1) SJS, kiedy proces zajmuje mniej niż 10% powierzchni ciała, 2) TEN nakładająca się na SJS (*overlap*), gdy spęłzanie naskórka obejmuje 11-29% powierzchni ciała oraz 3) TEN, gdy obszar zmian chorobowych osiąga 30% i więcej powierzchni ciała [5] (tab. I).

Tabela I. Klasyfikacja: Zespół Stevens-Johnsona i Zespół Lyella

Klasyfikacja	Objęty obszar powierzchni ciała
Zespół Stevens-Johnsona (SJS)	≤ 10%
Nakładanie się TEN/SJS	11%-29%
Zespół Lyella (TEN)	≥ 30%

Częstość występowania i śmiertelność

Wieloośrodkowe badania z lat 90. ubiegłego wieku szacują występowanie TEN na 1-1,4 przypadków/milion/rok, a zespołu SJS na około 1-3 przypadków/milion/rok [6]. Choroba występuje w każdej grupie wiekowej, jednak z nieznanymi dotąd przyczyn, częściej dotyka kobiet niż mężczyzn w stosunku 1,6:1,0. Grupą zwiększonego ryzyka są osoby starsze, prawdopodobnie z powodu przyjmowania zwiększonych ilości leków oraz osoby zarażone HIV [7], prawdopodobnie z powodu spadku odporności i częstych infekcji *Mycoplasma pneumoniae* leczonych sulfonamidami.

Śmiertelność w zespołach SJS/TEN jest dość duża i osiąga około 5% w zespole Stevens-Johnsona i około 30-35% w zespole Lyella [4]. Na śmiertelność ma wpływ stan kliniczny chorego, tempo wdrożenia postępowania terapeutycznego i agresywność leczenia. Ważnymi czynni-

kami prognostycznymi są: wiek, procent uszkodzenia powierzchni ciała, przewlekająca się neutropenia powyżej 5 dni, hiperazotemia i hipoalbuminemia poniżej 2,0 g/l.

W 2000 roku przedstawiono klasyfikację czynników prognostycznych umożliwiających ocenę rokowania w zespole SJS/TEN, w oparciu o nadanie każdemu czynnikowi wartości 1 punktu. Uzyskana w ten sposób suma punktów tworzy skalę prognozującą śmiertelność w relacji liczba punktów/śmiertelność: 0-1/3,2%; 2/12,1%; 3/35%; 4/58,3% i ≥5/90% [8] (tab. II).

Tabela II. Czynniki prognostyczne toksycznej nekrolizy naskórka

Zmienna	Wartość
Wiek	≥ 40 lat
Nowotwór złośliwy	Obecny
Akcja serca	≥ 120 /min.
Powierzchnia ciała zajęta w ciągu jednego dnia	≥ 10%
BUN	> 85 mg/dl
Stężenie dwuwęglanów w surowicy	>10 mmol/l
Glukoza	< 20 mmol/l
	> 250 mg%
	>14 mmol/L

BUN – azot mocznika krwi (blood urea nitrogen)

Etiopatogeneza

Zespół SJS/TEN wywołują głównie środki farmakologiczne, jednakże w chwili obecnej dokładny patomechanizm powstawania tego zespołu nie jest znany. W piśmiennictwie opisano występowanie zespołu SJS/TEN pod wpływem co najmniej 100 leków. Są to głównie leki z grupy sulfonamidów (sulfasalazin, bactrim, biseptol), leki przeciwdrgawkowe (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin) oraz cefalosporyny, makrolidy, chloramfenicol, doksycyklina [9], ciprofloxacyn, diclofenac sodium, piroxicam, indometacin, ibuprofen, hydrocortisonum sodium succinate [10].

Przyczyny zachorowań na SJS/TEN wiązano również z infekcjami wywołanymi przez Adenovirusy, wirus Calmette-Guérin, Enterovirus, HSV [11], *Enterobacter*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycoplasma pneumoniae* [12], *Streptococcus pneumoniae*, *Treponema pallidum*, a w nielicznych przypadkach etiologii nie udało się ustalić [3].

Główną przyczyną odpowiedzialną za nabycie zespołu SJS/TEN ma być uszkodzenie szlaku metabolicznego przyjętego leku, prowadzące do kumulacji w organizmie toksycznych jego metabolitów. Na przykład w SJS/TEN indukowanym przez sulfonamidy dochodzi do uszkodzenia lub zwolnienia acetylacji tej grupy leków, a tym samym do wzrostu produkcji hydroksyloaminy powstałej

z sulfonamidu oboczną drogą w procesie utleniania-redukcji przez cytochrom P-450. Metabolity sulfonamidów mogą uszkadzać keratynocyty bezpośrednio, w oparciu o mechanizmy toksyczne, lub pośrednio, w oparciu o mechanizm tworzenia kompleksu haptenu-białko [4].

W zespole SJS/TEN obserwowano nasiloną apoptozę keratynocytów, która może być indukowana przez toksyny, wirusy lub przez mechanizm immunologiczny. Zwraca się również uwagę na grupę powierzchniowych receptorów programowanej śmierci komórki, do których zalicza się Fas, TNF-R1 i TNF-R2, inicjujących po aktywacji sygnał do rozpoczęcia apoptozy [13,14]. W 1998 roku Viard i wsp. wykazali w surowicy pacjentów z TEN wysokie stężenia rozpuszczalnych kompleksów Fas-Ligand. Aktywacja receptora Fas na powierzchni keratynocytów przez rozpuszczalny sFasL (*soluble Fas Ligand*) uwalniany przez napływające komórki jednojądrzaste lub agonistyczne przeciwciała, prowadzi do aktywacji proteazy i apoptozy keratynocyta [15]. Podobny wpływ wywiera aktywacja receptora TNF-R1 (p55) i TNF-R2 (p75) przez czynnik martwicy nowotworu (TNF). TNF- α , wytwarzany i uwalniany przez aktywowane komórki jednojądrzaste, wykazuje wysokie powinowactwo do dwóch receptorów powierzchniowych p55 i p75 występujących na wszystkich komórkach jądrzastych organizmu ludzkiego. W płynie wypełniającym pęcherze skórne u pacjentów z SJS oraz w wycinkach skórnych obserwowano komórki jednojądrzaste i wysokie stężenia TNF- α [16].

Innym mechanizmem indukującym nasiloną apoptozę keratynocytów, opisanym w 1997 r. przez Inachi i wsp. [17] jest uwolnienie performiny z limfocytów T. Performina jest białkiem, które w wysokich stężeniach wywołuje martwicę, a w niskich stężeniach prowadzi do apoptozy. W początkowej fazie choroby następuje napływ komórek CD8 i makrofagów, prawdopodobnie w następstwie wzmożonej produkcji cząstek adhezyjnych. Jednakże, w procesie niszczenia komórek skóry, CD8 nie uczestniczy bezpośrednio, ale za pośrednictwem wydzielanych cytokin TNF- α , INF- γ i IL-2 oraz performiny [18,17].

Obraz kliniczny

Objawy fazy wstępnej trwającej od 2 do 14 dni obejmują: gorączkę, bóle gardła, kaszel, katar, dreszcze, bóle stawowo-mięśniowe oraz utratę łaknienia. Gorączka o charakterze septycznym trwa od 8-12 dni. Zmiany skórne, początkowo manifestujące się wysypką skórą o charakterze rumienia wielopostaciowego, pojawiają się po 1-3 tygodni, są tkliwe i piekące. Pierwsze zmiany skórne są widoczne na twarzy, szyi i ramionach, a następnie na tułowiu, proksymalnych częściach kończyn i ostatecznie obejmują całą powierzchnię ciała. W kolejnej fazie choroby w miejscu rumieni pojawiają się wiotkie pęcherze, które łatwo pękają pozostawiając zaczerwienione, sączące nadżerki i owrzodzenia. Po upływie 1-3 dni od pojawie-

nia się pierwszych zmian skórnych, proces chorobowy szerzy się na błony śluzowe przewodu pokarmowego, układu oddechowego i dochodzi do zapalenia spojówek [3,19].

Najcięższym powikłaniem jest uszkodzenie błony śluzowej dróg oddechowych, które może prowadzić do zespołu ostrej niewydolności oddechowej (ARDS). Zajęcie śluzówki przewodu pokarmowego utrudnia przyjmowanie posiłków, prowadząc do odwodnienia i niedożywienia pacjenta. Zmiany obejmujące błonę śluzową jamy ustnej, okolicę sromu i odbytu tworzą charakterystyczne nawarstwiające się krwotoczne strupy. Nie obserwuje się zmian skórnych w obrębie skóry owłosionej. Znamienne jest objaw Nikolskiego, polegający na spełzaniu pozornie zdrowego naskórka po mechanicznym potarciu [20].

Wyżej opisane objawy utrzymują się 3-6 tygodni. W następstwie przebytego TEN, u 40% chorych stwierdza się zmiany dotyczące narządu wzroku w postaci zespołu suchego oka, przypominającego zespół Sjögrena, podwinięcia powieki, proliferacji i metaplastji nabłonka, światłowstrętu, pieczenia oczu i zaburzeń widzenia. Uszkodzeniu ulegają również narządy wewnętrzne, w tym wątroba i nerki, pojawia się i nasila hemoliza [3,21]. W obrazie histopatologicznym wycinka skóry, widoczna jest martwica całego naskórka z niewielkim naciekiem eozynofików, makrofagów i limfocytów T [4].

Z uwagi na fakt, że w SJS/TEN dochodzi do uszkodzenia narządów wewnętrznych, staje się niezbędne regularne monitorowanie morfologii krwi z rozmazem, OB, proteinogramu, aktywności amylazy trzustkowej, transaminaz, wskaźnika INR, stężenia BUN i kreatyniny, liczby krążących kompleksów immunologicznych, a także badania ogólnego moczu. W ostrej fazie choroby zaleca się badanie stężenia obwodowych limfocytów T CD4+ i NK oraz określenia stężenia sFasL w surowicy, co może być pomocne w różnicowaniu z EM, w którym nie obserwuje się w surowicy wysokich stężeń sFasL [15]. Ze względu na dużą podatność pacjentów z SJS/TEN na infekcje, proces monitorowania powinien również obejmować posiew krwi, moczu i wymazów skórnych.

Postępowanie terapeutyczne

Pacjent z zespołem SJS/TEN wymaga leczenia na oddziale intensywnej nadzoru lub w centrum leczenia oparzeń. McGee wykazał spadek śmiertelności pacjentów z TEN w wyniku szybkiego transportu do placówek leczenia oparzeń [22]. Chorym należy zapewnić opiekę zespołu specjalistów, w tym dermatologa, okulisty, pulmonologa, gastrologa, chirurga plastycznego, urologa i ginekologa. Zniszczenie znacznej powierzchni skóry wiąże się z szybką utratą dużej ilości wody i ciepłoty ciała, dlatego należy zadbać o utrzymanie prawidłowej temperatury ciała przez umieszczenie pacjenta w pomieszczeniu ogrzonym do 30-32°C z zapewnionym stałym obiegiem

powietrza oraz izolacją antybakteryjną. Stałej kontroli podlega równowaga elektrolitowa, nawodnienie i odżywienie.

W leczeniu zespołu SJS/TEN stosowanie glikokortykosteroidów uważa się za kontrowersyjne, jakkolwiek doniesienia piśmiennictwa podkreślają znaczący udział tych leków w leczeniu zespołu SJS [24,23]. Stosowanie układowych glikokortykosteroidów w dużych dawkach może powodować wzrost ryzyka infekcji, maskować objawy septyczne oraz powodować ciężkie krwawienia z przewodu pokarmowego, co pogarsza rokowanie w zespole SJS/TEN. Fine zaleca podawanie prednizonu dostnie (1-2 mg/kg/d) lub kortykosteroidów dożylnie przez 3-5 dni, ale jednocześnie podkreśla, że włączenie leków tej grupy ma sens jedynie w ciągu pierwszych 72 godzin od pojawienia się objawów uszkodzenia naskórka, czyli przy jego uszkodzeniu mniejszym od 25% powierzchni ciała [25].

W ostatnich latach leczenie glikokortykosteroidami jest z powodzeniem wypierane przez plazmaferezę, duże dawki immunoglobulin i cyklosporynę. W piśmiennictwie pojawiły się prace przemawiające za skutecznością plazmaferezy w leczeniu zespołu TEN [26]. Chaiademenos i wsp. przeprowadzili badania u 13 pacjentów z TEN z uszkodzeniem 30-80% powierzchni ciała i z zajęciem błon śluzowych. U 7 chorych prowadzono plazmaferezę codziennie, a u pozostałych 7 co drugi dzień. Każdy z pacjentów miał co najmniej 4 sesje plazmaferezy, podczas których wymieniano 2500 ml osocza z 4% roztworem albumin. Autorzy nie obserwowali żadnych powikłań, ani przypadków śmiertelnych u dotkniętych chorobą pacjentów w ciągu 8 lat i proponują stosowanie plazmaferezy w takich przypadkach co drugi dzień. Decydując się na tę formę terapii należy jednak pamiętać, że plazmafereza jest obciążona ryzykiem podobnym do transfuzji krwi i preparatów krwio pochodnych [27].

Mechanizm działania terapeutycznego immunoglobulin jest wielokierunkowy. Dane literatury wskazują, że immunoglobuliny hamują wydzielanie cytokin przez redukcję produkcji cząstek przylegania, a poza tym zwiększają aktywność limfocytów supresorowych T i blokują receptory programowanej śmierci komórki [13]. Badania dotyczące skuteczności dożylnego podawania immu-

noglobulin wskazują, że zalecana dawka 400 mg/kg/24h podawana przez 3-5 dni przyspiesza reepitelizację oraz redukuje liczbę dni hospitalizacji [28]. Podawanie immunoglobulin dożylnie zaleca się szczególnie pacjentom, u których istnieją bezwzględne przeciwwskazania do stosowania glikokortykosteroidów i pacjentom zakażonym HIV [29]. Prins przedstawia 48 pacjentów z uszkodzeniem skóry i błon śluzowych z 14 ośrodków, u których po zastosowaniu terapii immunoglobuliną obserwowano w 90% przypadków szybszą reepitelizację i 88% przeżywalność. Autor zaleca podawanie immunoglobulin dożylnie w dawce całkowitej 1g/kg/24h przez 3 kolejne dni [30].

Cyklosporynę wprowadzono do leczenia TEN w 1986 r. Działanie cyklosporyny polega na hamowaniu funkcji układu immunologicznego (limfocytów T i makrofagów) i zmniejszaniu produkcji cytokin (TNF- α). Arevalo i współpracownicy porównali grupę 11 pacjentów leczonych cyklosporyną (3 mg/kg/d p.o. przez 2 tyg.) z grupą 6 pacjentów leczonych cyklofosfamidem (150 mg i.v.) i metylprednizonem (1 mg/kg/d). Po reepitelizacji zredukowano dawkę cyklosporyny co 48 h o 10 mg. W grupie leczonej cyklosporyną obserwowano statystycznie niższe wskaźniki uszkodzenia narządów wewnętrznych, w tym płuc, serca, nerek i wątroby, niż w grupie drugiej. Wśród leczonych cyklosporyną nie obserwowano żadnego zejścia śmiertelnego, podczas gdy w grupie drugiej śmiertelność wynosiła aż 50%. Autorzy nie spostrzegali również żadnych objawów ubocznych działania cyklosporyny [31].

Zespół SJS/TEN uszkadza wiele narządów wewnętrznych, skórę oraz błony śluzowe i w konsekwencji może stanowić poważne zagrożenie życia. Czynnikiem wywołującym są leki, rzadziej infekcje. Ze względu na niejasny dotąd patomechanizm nabywania zespołu SJS/TEN, postępowanie terapeutyczne polega głównie na leczeniu raczej objawowym niż przyczynowym, które powinno być przeprowadzone w warunkach intensywnego nadzoru. W leczeniu uwzględnia się stosowanie glikokortykosteroidów, immunoglobulin dożylnych, cyklosporyny oraz plazmaferezę.

Piśmiennictwo

1. Rawlins MD, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. W: Textbook of Adverse Drug Reactions (DM Davies, ed.). New York: Oxford University Press; 1991: 18-45.
2. Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. J Dermatol 1997; 24: 726-729.
3. Skórka A. Toksyczna nekroliza naskórka. Nowa Pediat. 2001; 5: 26-28.
4. Brambilla G, Brucato F, Angrisano A. Treatment of toxic epidermal necrolysis (TEN). Annals of Burns and Fire Disasters 2002; 15: 17.
5. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L i wsp. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. Arch Dermatol 2002; 138: 1019-1024.
6. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. Dermatol Online J 2002; 8: 5.
7. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N i wsp. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. Acta Derm Venereol 2002; 83: 1-9.

8. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M i wsp. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 149-153.
9. Modrzyński M, Wróbel B, Zawisza E. Przypadek zespołu Stevens-Johnsona wywołanego przez podanie doksycykliny. *Med. Rodz.* 2002; 5: 169-171.
10. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600-1607.
11. Detjen PF, Patterson R, Noskin GA i wsp. Herpes simplex associated with recurrent Stevens-Johnson syndrome. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1513-1516.
12. Levy M, Shear NH. Mycoplasma pneumoniae infections and Stevens-Johnson syndrome: Report of eight cases and review of the literature. *Clin Pediatr* 1991; 30: 42-49.
13. Viard I, Wehrli P, Bullani R i wsp. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490-493.
14. Wehrli P, Viard I, Bullani R i wsp. Death receptors in cutaneous biology and disease. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 141-148.
15. Abe R, Shimizu T, Shibaki A i wsp. Toxic Epidermal Necrosis and Stevens-Johnson Syndrome are induced by Soluble Fas Ligand. *Am J Pathol* 2003; 162: 1515-1520.
16. Paquet P, Nikkels A, Arrese JE i wsp. Macrophages and tumor necrosis factor α in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 605-608.
17. Inachi S, Mizutani H, Shimizu M. Epidermal apoptotic cell death in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Contribution of perforin-positive cell infiltration. *Arch Dermatol* 1997; 133: 845-849.
18. Grammer LC. Stevens-Johnson Syndrome: affects more than just the skin. *Med Gen Med* 1999; 1.
19. Pągowska-Klimek I, Frieman P, Nowicki M i wsp. Toksyczna nekroliza naskórka (zespół Lyella) powikłana niewydolnością wielonarządową - opis przypadku. *Nowa Pediat* 2001; 5: 39-41.
20. Salopek TG. Nikolsky's sign: is it "dry" or is it "wet"? *Br J Dermatol* 1997; 136: 762-767.
21. Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM i wsp. Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2002; 109: 74-78.
22. McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102: 1018-1022.
23. Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC i wsp. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: a total series of 67 cases. *Allergy Asthma Proc* 2000; 21: 101-105.
24. Cheriyan S, Patterson R, Greenberger PA i wsp. The outcome of Stevens-Johnson syndrome treated with corticosteroids. *Allergy Proc* 1995; 16: 151-155.
25. Fine JD. Drug therapy: Management of acquired bullous skin diseases: *N Eng J Med* 1995; 333: 1475-1484.
26. Yamada H, Takamori K, Yaguchi H. A study of the efficacy of plasmapheresis for the treatment of drug induced toxic epidermal necrolysis. *Therapeutic Apheresis* 1998; 2: 153-156.
27. Chaiademenos GC, Chrysomallis F, Sombolos K i wsp. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 218-221.
28. Simeone F, Rubio ER. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin. *J La State Med Soc* 2003; 155: 266-269.
29. Sanwo M, Nwadiuko R, Beall G. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of severe cutaneous drug reactions in patients with AIDS. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1112-1115.
30. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS i wsp. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26-32.
31. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C i wsp. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000; 48: 473-478.