



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**DANIEL VILAVERDE FREITAS**

***SÍNDROME STEVENS-JOHNSON / NECRÓLISE EPIDÉRMICA  
TÓXICA - FOCO NA FISIOPATOLOGIA E TRATAMENTO***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE DERMATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA MARTINS GONÇALO

JANEIRO/2018

## Índice

Lista de Abreviaturas.....	2
Abstract.....	3
Resumo.....	5
Introdução.....	7
Materiais e Métodos.....	9
Epidemiologia.....	10
Apresentação Clínica.....	12
Diagnóstico e Diagnóstico diferencial.....	18
Fisiopatologia.....	21
Células efectoras.....	21
Fas-FasL.....	23
Perforina/Granzima B.....	25
Anexina A1.....	25
Granulisina.....	26
Proteína HMGB1.....	28
Outros mediadores.....	29
Células T reguladoras.....	29
Diagnóstico etiológico.....	31
Tratamento.....	33
Prognóstico.....	40
Sequelas.....	42
Conclusão.....	44
Agradecimentos.....	46
Referências Bibliográficas.....	47

## **Lista de Abreviaturas**

**SJS** – Stevens-Johnson Syndrome

**TEN** – Toxic Epidermal Necrolysis

**HLA** – Human Leukocyte Antigen

**EM** – Erythema Multiforme

**SSSS** – Staphylococcal Scalded Skin Syndrome

**AGEP** – Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

**GBFDE** – Generalized Bullous Fixed Drug Eruption

**TCR** – T-cell Receptor

**FDA** – Food and Drug Administration

**TNF** – Tumor Necrosis Factor

**TRAIL** – TNF-related Apoptosis-inducing Ligand

**DISC** – Death-inducing Signaling Complex

**FADD** – Fas-associated Death Domain

**IVIG** – Intravenous Immunoglobulin

**ROS** – Reactive Oxygen Species

**APC** – Antigen-presenting Cell

**MHC** – Major Histocompatibility Complex

**HMGB1** – High Mobility Group Box 1

**IFN** – Interferon

**GVHD** – Graft-versus-Host Disease

**BUN** – Blood Urea Nitrogen

## **Abstract**

Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are part of a spectrum of rare but acute and potentially life-threatening mucocutaneous reactions. The vast majority of cases are caused by medication, with allopurinol, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics and anticonvulsants as the most frequently involved drugs. Generally, the reaction occurs within 7-21 days of the onset of drug administration.

The main manifestation of SJS/TEN is a painful erythema with extensive exfoliation of the epidermis with mucosal involvement, mainly oral, ocular and genital. Distinction between SJS and TEN is based on the extent of skin detachment with <10% of the total body surface for SJS, while TEN involves exfoliation > 30% of the body surface. Between 10-30% it is considered a "SJS/TEN overlap". The percentage of body area that suffers detachment is directly related to the mortality rate, which varies from 1-5% in SJS, up to 25-35% in TEN.

Exfoliation of the epidermis occurs due to extensive apoptosis of keratinocytes mediated by inflammatory and apoptotic mediators, such as granulysin, and by the interaction of the Fas receptor and its ligand FasL. The physiopathological basis of the disease remains controversial, with several studies pointing to the great importance and intervention of granulysin and involvement of specific T lymphocytes.

The ideal treatment involves the identification and immediate withdrawal of the causative drug associated with supportive therapy, preferably in an intensive care unit. It's of great importance to perform the diagnosis at an early stage in order to avoid its progression. The most appropriate pharmacological treatment still lacks scientific validation, however, recent studies point to the growing benefit of using cyclosporine as

the first line therapy. Other immunomodulatory options include the use of intravenous immunoglobulin and corticosteroids.

**Key words:** Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; drug reaction; granulysin; cyclosporine; pathophysiology; management.

## Resumo

A Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise epidérmica tóxica fazem parte do espectro de reacções mucocutâneas raras, porém agudas e potencialmente fatais. A grande maioria dos casos é de causa medicamentosa, sendo os medicamentos mais frequentemente envolvidos o alopurinol, anti-inflamatórios não esteróides, antibióticos e anticonvulsivantes. Geralmente, a reacção ocorre num intervalo de 7-21 dias após início da toma do medicamento.

A principal manifestação da SJS/TEN é um eritema doloroso com exfoliação extensa da epiderme com afecção das mucosas, maioritariamente oral, ocular e genital. A distinção entre SJS e TEN é efectuada com base na extensão do descolamento epidérmico, sendo a SJS caracterizada por afectar <10% da superfície corporal, enquanto que a TEN implica exfoliação >30% da superfície corporal. Entre 10-30% fala-se de “SJS-TEN overlap”. A percentagem de área corporal afectada encontra-se directamente relacionada com a mortalidade. A SJS apresenta uma taxa de mortalidade de 1-5%, enquanto que a TEN apresenta uma taxa de mortalidade entre 25-35%.

O descolamento epidérmico ocorre devido a uma extensa apoptose dos queratinócitos mediada por mediadores inflamatórios e apoptóticos, como a granulisina, e pela interacção entre o receptor Fas e o seu ligando FasL. A base fisiopatológica da doença ainda permanece controversa, com vários estudos apontando para a maior importância e intervenção da granulisina e de linfócitos T específicos.

O tratamento ideal passa pela identificação e cessação imediata do medicamento causador associado a terapia de suporte, de preferência numa unidade de cuidados intensivos, sendo importante efectuar o diagnóstico numa fase precoce de modo a evitar a sua progressão. O tratamento farmacológico mais adequado ainda carece de validação

científica, no entanto, estudos recentes apontam para o crescente benefício da utilização de ciclosporina como primeira linha. Outras opções imunomoduladoras passam pela utilização de imunoglobulina intravenosa e corticosteróides.

**Palavras-chave:** Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise epidérmica tóxica; reacção medicamentosa; granulicina; ciclosporina; fisiopatologia; tratamento.

## Introdução

A Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN) são reacções mucocutâneas adversas raras, porém agudas e potencialmente fatais, maioritariamente relacionadas com a toma de medicamentos. A principal manifestação é um eritema doloroso com exfoliação extensa da pele e atingimento das mucosas. Na SJS a reacção afecta <10% da superfície corporal, enquanto a TEN implica um envolvimento da superfície corporal >30%. Entre 10-30% é denominado de “SJS-TEN overlap”<sup>1</sup>. A percentagem corporal afectada está directamente relacionada com a taxa de mortalidade.

A SJS foi inicialmente descrita, em 1922, por dois pediatras americanos, Albert Mason Stevens e Frank Chambliss Johnson, que reportaram um caso de duas crianças de 7 e 8 anos com conjuntivite purulenta e estomatite severas com necrose acentuada da mucosa oral e máculas purpúricas<sup>2,3</sup>.

A Necrólise Epidérmica Tóxica (TEN) foi assim nomeada, em 1956, pelo dermatologista escocês Alan Lyell, descrevendo uma condição que se assemelhava a uma “erupção que parecia pele escaldada” observado em 4 doentes<sup>2,4</sup>. No passado, a SJS e a TEN eram consideradas parte do espectro que incluía o Eritema Multiforme Major, porém, actualmente, SJS e TEN são diferenciados visto que a sua etiologia, o seu tratamento e prognóstico são distintos. Assim, a SJS e a TEN são consideradas dois extremos de um espectro de reacção medicamentosa causadora de epidermólise extensa e severa, sendo diferenciadas apenas pela extensão da área corporal atingida.

Sendo a principal etiologia a medicamentosa, um dos principais pilares do tratamento passa por identificar e cessar a toma do medicamento suspeito. Os medicamentos mais frequentemente envolvidos são: alopurinol<sup>5</sup>, anticonvulsivantes,

antibióticos e anti-inflamatórios não esteróides, sendo que a reacção, geralmente, ocorre entre 7 a 21 dias após a sua toma.

A exfoliação ocorre devido a um processo extenso de apoptose dos queratinócitos induzido por células T citotóxicas e mediado por várias citocinas, nomeadamente a granulicina, e pela interacção entre o receptor Fas e o seu ligando FasL. A morte celular dos queratinócitos, que pode envolver a totalidade da espessura da epiderme, resulta na separação de largas áreas da epiderme a nível da junção dermo-epidérmica, com a formação de grandes áreas de pele desnudada.

Por apresentar uma elevada taxa de mortalidade, o bom seguimento do doente depende de um diagnóstico precoce, avaliação do prognóstico através do SCORTEN e tratamento de suporte especializado, preferencialmente numa unidade de cuidados intensivos. O diagnóstico, assenta essencialmente na conjugação dos dados clínicos (exantema doloroso com áreas de descolamento e envolvimento das mucosas), pontualmente apoiado em resultados da análise histológica da biópsia da pele e na história de exposição a medicamentos.

O tratamento passa pela cessação imediata do medicamento suspeito de causar a reacção, sendo que a suspeita e confirmação de diagnóstico deve ser feita o mais precocemente possível de modo a evitar a progressão da doença. Terapias mais específicas com efeito imunomodulador, como a ciclosporina, ou com potencial para bloquear a apoptose dos queratinócitos, como altas doses de Imunoglobulina intravenosa, podem ter um papel importante no tratamento.

## **Materiais e Métodos**

Para a elaboração deste artigo foi realizada uma pesquisa nas bases de dados do PubMed, B-on (Biblioteca do Conhecimento Online) e ClinicalKey entre Maio de 2017 e Janeiro de 2018, recorrendo às seguintes palavras-chave: “Stevens-Johnson syndrome”, “Toxic Epidermal Necrolysis”, “adverse reaction”, “physiopathology”, “treatment”, “cyclosporine”, “granulysin”, “apoptosis”, “drug eruption”, “intravenous immunoglobulin”, “management”, “prognosis”, “sequelae”, “SCORTEN”. Foram seleccionados artigos de revisão e investigação, escritos em língua inglesa, maioritariamente, dos últimos 10 anos. Adicionalmente, foram incluídos alguns artigos obtidos a partir da sugestão dos próprios motores de busca. Também foram incluídos alguns artigos nacionais, maioritariamente, estudos realizados em Coimbra.

Os objectivos deste projecto são rever sistematicamente os artigos mais recentes sobre a Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidémica Tóxica, dando ênfase à fisiopatologia e tratamento.

## Epidemiologia

A SJS e TEN são doenças raras que afectam mais frequentemente adultos, sobretudo do sexo feminino. A incidência mundial anual da SJS é de cerca de 1,2 a 6 casos/milhão de habitantes/ano, sendo que para a TEN é cerca de 0,4 a 1,2 casos/milhão de habitantes/ano<sup>6</sup>. Comparando com crianças, a doença é mais comum e apresenta um curso mais severo nos adultos.

Até à data, foram identificados vários de grupos de pessoas com risco de desenvolver SJS/TEN, incluindo imunocomprometidos, como por exemplo doentes infectados com HIV. Estudos apontam que em doentes com HIV o risco de desenvolver TEN é 1000 vezes superior comparado com o resto da população<sup>5</sup>. Outros factores de risco identificados são acetiladores lentos, pessoas sujeitas a radioterapia com toma concomitante de anticonvulsivantes e alguns portadores de certos alelos de HLA. São exemplos deste último o alelo HLA-B\*15:02 em asiáticos expostos à carbamazepina<sup>7</sup> e o HLA-B\*58:01 em chineses Han expostos ao alopurinol<sup>8</sup>.

Apesar de serem entidades raras, estas doenças apresentam significativas taxas de mortalidade, sendo de 1-5% para a SJS e 25-35% para a TEN<sup>9</sup>, porém estas taxas são muito variáveis, dependendo de factores como idade e extensão da epidermólise.

A principal etiologia é a medicamentosa, tendo sido reportada em mais de 95% dos casos de TEN<sup>10</sup>, havendo uma forte associação entre a toma de alguns medicamentos e o surgimento de uma erupção cutânea, em cerca de 80% dos casos<sup>4</sup>. Outras causas mais raras são imunizações e certas infecções, como *Mycoplasma pneumoniae* e herpes simplex vírus, principalmente em crianças<sup>11</sup>.

Mais de 100 medicamentos foram identificados como sendo associados ao desenvolvimento de SJS/TEN, sendo os mais frequentemente associados o alopurinol,

antibióticos, anti-inflamatórios não esteróides e anticonvulsivantes. Entre os antibióticos, as sulfonamidas são as mais frequentemente associadas ao desenvolvimento de SJS/TEN<sup>12</sup>, mas outros estudos incluem as aminopenicilinas, quinolonas, cefalosporinas e tetraciclina e ainda alguns antifúngicos sistêmicos, como a terbinafina e o fluconazol.

Pode haver reação cruzada entre a de carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, pelo que estes anticonvulsivantes aromáticos devem ser evitados quando há história prévia de SJS/TEN causado pela toma de um deles. Por outro lado, não existe evidência de reação cruzada entre anticonvulsivantes aromáticos e lamotrigina<sup>13</sup>.

Assim sendo, pacientes com história de SJS/TEN têm, obrigatoriamente, de evitar os medicamentos causadores e seus equivalentes químicos.

Em geral, o risco de desenvolvimento de SJS/TEN é maior nas primeiras semanas após o início da toma do medicamento. No caso dos anticonvulsivantes aromáticos, o risco é superior durante os primeiros 2 meses de tratamento<sup>5</sup>. Fármacos com semi-vidas maiores apresentam maior probabilidade de provocar reação e pior prognóstico quando comparados com aqueles com semi-vida inferior, mesmo que sejam quimicamente relacionados<sup>14</sup>.

## Apresentação Clínica

A SJS pode ser definida como uma reacção mucocutânea que afecta <10% da superfície corporal, com envolvimento de pelo menos 2 mucosas. A TEN é diferenciada pela sua maior extensão, onde o descolamento epidérmico atinge >30% da área corporal. Entre 10-30% fala-se de “SJS-TEN overlap”.

Antigamente, a SJS era muitas vezes confundida com EM major, sendo consideradas dentro do mesmo espectro. Actualmente, é importante a sua distinção pois estas diferem não só na sua apresentação clínica, como também na etiologia, tratamento e prognóstico, apresentando o EM major um prognóstico benigno.

O EM major apresenta-se, clinicamente, como uma erupção com lesões patognomónicas “target-like” (típicas) com 3 zonas concêntricas: uma zona central de cor avermelhada escura, uma zona edematosa e pálida e um anel periférico vermelho<sup>15</sup>. Por vezes, podem ter uma apresentação atípica na qual as lesões são arredondadas, edemaciadas, com apenas 2 zonas e limites mal definidos. O EM apresenta uma distribuição simétrica, atingindo principalmente as extremidades. Geralmente, afecta apenas 1 a 2% da superfície corporal<sup>15</sup>. Tal como na SJS, o EM apresenta também envolvimento das mucosas (25-60%, sendo que, no EM minor, o envolvimento das mucosas é mínimo). Ainda, o EM minor e major ocorrem quase sempre na sequência de infecção viral ou por *Mycoplasma*.

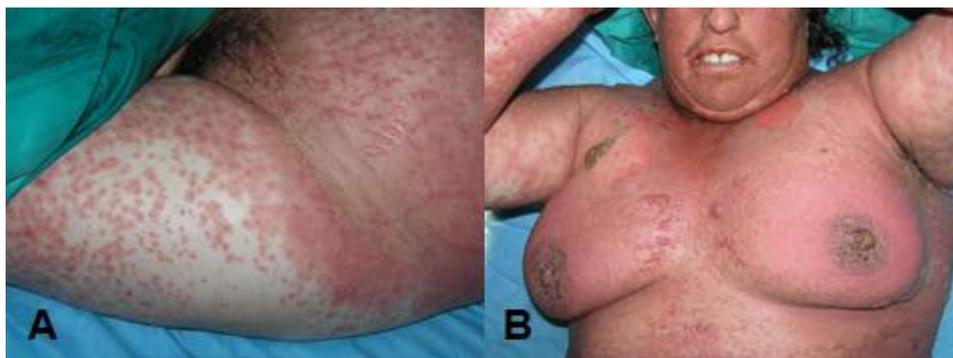
Na fase inicial da SJS/TEN os sintomas são inespecíficos, incluindo febre, anorexia, mal-estar, ardor ocular e odinofagia, podendo preceder os sintomas cutâneas em cerca de 1 a 3 dias<sup>16</sup>. As lesões cutâneas surgem maioritariamente no tronco, face e região proximal dos membros superiores, mas por vezes, na fase inicial, podem surgir também nas palmas e plantas. Envolvimento das mucosas oral, ocular e genital está

presente em mais de 90% dos casos<sup>4</sup>, com eritema e erosões dolorosas na mucosa (Figura 1). Em alguns casos, os epitélios do tracto respiratório (cerca de 25%) e esofágico também podem ser afectados. Outras manifestações sistémicas podem incluir febre, linfadenopatias, hepatite e citopenia.



**Figura 1** – envolvimento dos lábios e mucosa oral em doente com SJS-TEN overlap por alopurinol  
(fonte: serviço Dermatologia HUC)

Inicialmente, surgem pequenas lesões eritematosas ou máculas purpúricas de tamanho e forma irregulares, com tendência a coalescer. A epiderme agredida destaca-se da derme e há acumulação de fluído entre as duas camadas, dando origem à formação de bolhas e retalhos de tecido epidérmico descolado da derme (Figura 2). A pele é, geralmente, dolorosa ao toque, com sinal de Nikolsky positivo (deslocamento da epiderme sobre a derme por acção de força mecânica). As bolhas são, geralmente, flácidas (facilmente quebráveis) e apresentam sinal de Asboe-Hansen positivo, no qual a pressão exercida sobre a bolha provoca a sua expansão lateral. Sendo essas bolhas muito frágeis, facilmente o doente fica com áreas desnudadas. O processo culmina em necrose total da epiderme e a pele adquire uma coloração castanho-acinzentada. Este processo pode demorar alguns dias ou ser muito rápido, levando apenas horas.



**Figura 2** – doente com TEN provocada por carbamazepina. **A** – lesões atípicas;  
**B** – descolamento epidérmico (fonte: serviço Dermatologia HUC)

Na admissão dos doentes, a extensão da reacção deve ser avaliada de forma cuidada e correcta, já que se trata de um factor importante de prognóstico. As medidas devem incluir para além das áreas desnudadas, as áreas com Nikolsky positivo<sup>4</sup>.

Apesar de ser uma doença que afecta primariamente a pele e mucosas, esta também apresenta várias manifestações sistémicas afectando vários órgãos, nomeadamente olhos, traqueia, brônquios, tracto gastrointestinal e rins.

Foram identificados casos onde se desenvolveram quadros de insuficiência renal aguda com microalbuminúria e presença de proteinúria significativa, sugestivos de alteração da estrutura glomerular e dano dos túbulos proximais. As propriedades nefrotóxicas das citocinas implicadas na patogénese da TEN foram associadas à destruição de células tubulares renais, da barreira de filtração glomerular e de células mesangiais<sup>2</sup>.

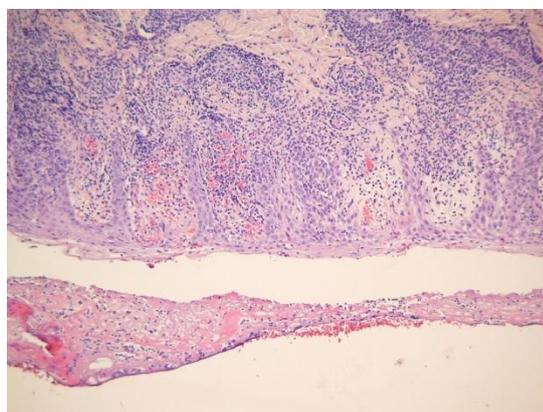
O envolvimento ocular é muito frequente (Figura 3), podendo ir desde conjuntivite aguda a conjuntivite membranosa ou formação de pseudomembranas e, em casos mais graves, simbléfaro e úlcera da córnea. Porém, a gravidade das lesões oculares não são preditivas de futuras complicações<sup>5</sup>.



**Figura 3** – envolvimento ocular em doente com SJS-TEN overlap por alopurinol (fonte: serviço Dermatologia HUC)

Há envolvimento genital em cerca de 40-60% dos casos<sup>2</sup>. Num estudo em crianças registou-se envolvimento genitourinário em 75% dos casos<sup>17</sup>. Frequentemente, ocorre evolução, mesmo após a fase aguda, desenvolvendo-se sequelas urogenitais. É, por isso, importante o seguimento dos doentes por médicos especializados em urologia e ginecologia.

Na maioria dos casos o diagnóstico de SJS/TEN é tão típico que não é necessário biópsia, mas quando realizada, na fase inicial, é possível observar a presença de queratinócitos apoptóticos nas camadas basais da epiderme. Em fases mais avançadas, observam-se a formação de bolhas subepidérmicas com necrose total das camadas da epiderme e presença de infiltrado perivascular de predomínio linfocítico (Figura 4). No estudo imunopatológico, observam-se predominantemente linfócitos CD8<sup>+</sup> e macrófagos na região epidérmica, enquanto que na zona papilar da derme existe predomínio de linfócitos CD4<sup>+</sup>.



**Figura 4** – peça histopatológica de doente com TEN, onde se observa necrose total da epiderme com descolamento da base dérmica e infiltrado linfocitário extenso na derme (fonte: serviço Dermatologia HUC)

Sendo a principal etiologia da SJS/TEN a medicamentosa, a cessação tardia da toma do medicamento causador da reacção está associado a pior prognóstico. Garcia-Doval et al<sup>18</sup> estimou que a cessação precoce da toma do medicamento reduz o risco de morte em 30%. A identificação precoce da causa é muito importante, sendo muitas vezes uma tarefa difícil. Para isso, é de extrema importância realizar uma história clínica completa, com especial atenção à introdução recente de novas medicações e história anterior de reacções medicamentosas.

A principal causa de morte em doentes com TEN é a infecção, maioritariamente por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Outros factores incluem perda transepidérmica de fluídos, associado a desequilíbrio hidroelectrolítico, alteração da termo-regulação, inibição da libertação de insulina, resistência à insulina e princípio de estado hipercatabólico. Assim, os doentes diagnosticados com SJS/TEN devem ser prontamente transferidos para unidades de cuidados intensivos, sendo que apesar de todos os cuidados, a doença pode culminar em síndrome de dificuldade respiratória do adulto, falência orgânica e morte.

A cura das áreas desnudadas por re-epitelização tem início em poucos dias, estando completa na maioria dos casos em cerca de 3 semanas. A re-epitelização resulta da proliferação e migração de queratinócitos de locais da epiderme não afectada e dos folículos pilosos nas áreas desnudadas<sup>16</sup>, mas pode ser acelerada pela aplicação de substitutos temporários da pele. Porém, em alguns casos, a cicatrização da pele e mucosas é imperfeita, havendo desenvolvimento de sequelas como simbléfaro, sinéquias conjuntivais, entropion, crescimento desordenado dos cílios, cicatrizes cutâneas, hipo e hiperpigmentação, nevos melanocíticos eruptivos, erosões persistentes das mucosas, fimose, sinéquias vaginais, oncodistrofia e alopecia difusa. O seguimento e tratamento adequados permitem atenuar o surgimento destas sequelas, sendo que em

cerca de 35% dos casos de TEN, estas podem evoluir para o desenvolvimento de síndrome “sicca” ou perda total da visão<sup>16</sup>.

## **Diagnóstico e Diagnóstico diferencial**

O diagnóstico clínico é habitualmente fácil mas, pontualmente, o exame histológico da lesão, incluindo a imunofluorescência directa, pode ser de grande importância para excluir os diagnósticos diferenciais como doença bolhosa auto-imune, síndrome da pele escaldada estafilocócica (SSSS), dermatose bolhosa linear por IgA, erupção bolhosa generalizada fixa (GBFDE), pustulose exantemática aguda (AGEP) e síndrome DRESS.

Na maioria dos casos, SSSS e AGEP podem ser distinguidos facilmente da SJS/TEN com base na apresentação clínica. A SSSS ocorre, geralmente, em recém nascidos ou crianças com menos de 2 anos, podendo ocorrer também em adultos imunodeprimidos ou com insuficiência renal. É causada pela exotoxina estafilocócica (epidermolisina) que actua a nível da desmogleína 1, levando à formação de áreas eritematosas dolorosas e erosões superficiais, porém sem afectar as palmas das mãos, a planta dos pés e as membranas mucosas. Apesar de o sinal de Nikolsky ser positivo, apenas há separação da camada córnea, não a nível da junção dermo-epidérmica. Histologicamente, é evidente a diferença entre SSSS e TEN, sendo que nesta última há necrólise de todas as camadas da epiderme, enquanto na SSSS há apenas uma quebra a nível da camada granulosa. Quando se observam a presença de bolhas, o teste de Tzanck para observar a camada da epiderme separada permite excluir o diagnóstico de SSSS<sup>15</sup>.

AGEP apresenta-se como grandes áreas eritematosas com múltiplas e pequenas (<3mm) pústulas subcórneas (Figura 5). Estas pústulas podem coalescer, dando origem a lagos superficiais de pus que culminam na formação de extensas áreas de descolamento epidérmico superficial, podendo também apresentar sinal de Nikolsky

positivo. Há envolvimento das mucosas em 20% dos casos<sup>16</sup>. Histologicamente, verificam-se infiltrados neutrofilicos e pústulas intraepidérmicas e subcorneais, sem necrose das camadas da epiderme.



**Figura 5** – descolamento epidérmico e múltiplas pústulas em doente com AGEP  
(fonte: serviço Dermatologia HUC)

GBFDE é caracterizada por lesões bolhosas e erosões disseminadas, facilmente confundido com SJS/TEN, porém com lesões circulares confluentes bem delimitadas, com áreas de pele sã entre as lesões e menor envolvimento das mucosas (Figura 6). Imunohistoquimicamente, estas entidades são distinguidas por a GBFDE apresentar menor quantidade de células  $CD56^+$  e células  $granulisina^+$  intraepidérmicas, menor quantidade de  $granulisina$  sérica e maior quantidade de  $CD4^+$  e  $Foxp3^+$ . A  $granulisina$  sérica pode ser considerada um bom marcador de diferenciação entre GBFDE e SJS/TEN. A história de doentes com GBFDE, geralmente, revela erupções medicamentosas fixas anteriores<sup>19</sup>.



**Figura 6** – descolamento e lesões bem delimitadas em doente com GBFDE (fonte: serviço Dermatologia HUC)

A síndrome DRESS difere clinicamente da SJS/TEN, apresentando menor exfoliação da pele e menor acometimento das mucosas, porém inclui um envolvimento maior de órgãos internos e alterações hematológicas. Alterações histopatológicas características da DRESS incluem espongiose epidérmica, disqueratose e vacuolização da camada basal e infiltrado inflamatório peri-vascular e na zona de interface dermo-epidérmica<sup>20</sup>.

Outras doenças, como pênfigo paraneoplásico, dermatose bolhosa por IgA, e doença do enxerto contra hospedeiro aguda (GVHD) podem, em alguns casos, lembrar TEN. No entanto, a clínica, aliada à histologia e achados imunohistoquímicos, permitem excluir estes diagnósticos.

A principal causa de dermatose bolhosa por IgA de causa medicamentosa é a Vancomicina, ao contrário do observado na SJS/TEN.

Em crianças, a doença de Kawasaki é muitas vezes confundida com SJS. Na primeira, os lábios ficam vermelhos e secos, não se observando as erosões da mucosa e formação de crostas hemorrágicas características da SJS. Na doença de Kawasaki podem surgir lesões “target-like” mas, geralmente, não se observam bolhas<sup>16</sup>.

## **Fisiopatologia**

Os processos celulares e moleculares que resultam no desenvolvimento de SJS/TEN não estão completamente esclarecidos, mas sabe-se que, imunologicamente, a SJS/TEN é uma reacção de hipersensibilidade retardada (tipo IV), no qual o fármaco ou complexo fármaco-peptídeo são reconhecidos pelas células T, através da sua interacção com os TCR. Vários estudos recentes têm sido realizados com o intuito de esclarecer quais as principais células efectoras e os seus mediadores que causam este fenómeno.

### **Células efectoras**

A SJS/TEN é uma doença mediada por várias células, maioritariamente, células T citotóxicas CD8<sup>+</sup> e Natural Killer (NK), encontradas em altas concentrações no fluído das bolhas<sup>2,21</sup>, e que mostraram ser cruciais para o desenvolvimento da SJS/TEN. Por outro lado, estudos demonstraram que as células T CD4<sup>+</sup> são predominantes nos eritemas maculopapulares e que a maioria das células T específicas de medicamentos são as CD4<sup>+</sup><sup>22</sup>. Porém, nas reacções medicamentosas severas as células predominantes são TCD8<sup>+</sup>, como no caso da SJS/TEN, havendo intensa proliferação na fase aguda da doença. Assim, indivíduos imunocomprometidos (p.e. VIH, tumores ou terapia imunossupressora) estão mais predispostos ao desenvolvimento de SJS/TEN.

Após o estudo de vários infiltrados celulares na pele de doentes com SJS/TEN, Caproni et al.<sup>23</sup> verificou que havia uma grande quantidade de células marcadas com ligando CD40 (CD40L) na derme, com ligeira infiltração dessas células na epiderme. O CD40L é uma molécula expressa na superfície de células TCD4<sup>+</sup> e um estimulador de várias células como macrófagos, células dendríticas, epiteliais e linfócitos B, importante na activação do linfócito e na manutenção da apresentação antigénica. Essas células CD4<sup>+</sup> não apresentam polaridade Th1 nem Th2. As células Th1 são responsáveis pela

produção e secreção de IL-2 e IFN- $\gamma$  assim como a activação de macrófagos e células T citotóxicas. Por outro lado, as Th2 segregam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, sendo responsáveis pela activação de eosinófilos e alteração da classe de linfócitos B para produção de IgE. Sendo o papel dos Th2 pouco envolvido na imunopatologia da SJS/TEN, pensa-se que a sua função nestes casos é efectuar a sub-regulação das células Th1, diminuindo a acção das células T citotóxicas<sup>2</sup>.

As células Th17 são células T CD4+ produtoras de IL-17 e IL-22, tendo sido implicadas em várias doenças alérgicas e auto-imunes. O número de células T CD4+ produtoras de IL-17 está significativamente aumentado na SJS/TEN, comparado com o EMM e pessoas saudáveis<sup>24</sup>. Há diminuição do número de células Th17 após resolução da doença. Assim, as células Th17 podem estar envolvidas na patogénese da SJS/TEN, sendo que o seu papel ainda permanece incerto.

Pensa-se que a reacção do linfócito T tem início como resposta a um complexo antigénico fármaco-hospedeiro, sendo propostas 3 hipóteses diferentes para a interacção fármaco-hospedeiro<sup>4,7</sup>:

- **“Hapteno/pró-hapteno”** no qual existe uma ligação covalente estável entre o fármaco e um peptídeo endógeno para formar um complexo antigénico que se liga à molécula HLA sendo depois reconhecido pelo TCR, induzindo a resposta inflamatória imune específica. Um pró-hapteno é um fármaco quimicamente inerte que, após ser metabolizado, se transforma numa molécula reactiva (hapteno) e pode despoletar uma resposta imune.

- **“Interacção farmacológica com receptor imune (p-i: pharmacological interaction)”** na qual o fármaco ou seu metabolito podem, directamente, mas de forma

reversível e não-covalente, ligar-se ao complexo HLA e/ou ao TCR e as células T são activadas, particularmente se previamente estimuladas.

- **“Peptídeo alterado”** onde a ligação do fármaco pode provocar alteração na conformação dos peptídeos habitualmente ligados ao HLA e reconhecidos pelo TCR como “self”. Estudos recentes apontam que alguns fármacos podem ligar-se directamente aos locais específicos do complexo HLA, levando à alteração da conformação dos peptídeos autólogos, resultando no reconhecimento anormal destas moléculas do “self” e estimulação alterada dos TCR.

Nestes modelos, o HLA pode ser importante para a ligação electiva do fármaco facilitando a sua apresentação ao linfócito T, justificando a relação de certos fármacos com genótipos HLA, nomeadamente o HLA-B\*57:01 e o abacavir, o B\*15:01 e a carbamazepina, e o B\*58:01 e o alopurinol<sup>8</sup>. A FDA recomenda que todos os pacientes sejam testados para o alelo HLA-B\*57:01 antes da administração de abacavir<sup>25</sup>.

A estimulação dos linfócitos T leva, posteriormente, à libertação de vários mediadores inflamatórios e pró-apoptóticos, nomeadamente a granulicina, perforina/granzima B, a anexina A1, o factor de necrose tumoral (TNF) e seus análogos que integram o TRAIL (tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand) que induzem a expressão e interagem com os receptores de morte celular da membrana dos queratinócitos – Fas e Fas-L<sup>26</sup>.

### **Fas-FasL**

Fas é um receptor transmembranar da superfície celular, pertencente à família de receptores de morte, envolvido na sinalização apoptótica, que interage com o seu ligando, FasL, para iniciar a cascata da qual resulta a morte celular. FasL é uma molécula transmembranar, pertencente à família de TNF, armazenada nos lisossomas,

sendo posteriormente transportada para a superfície celular dos queratinócitos e linfócitos T após a sua activação<sup>27</sup>. O FasL pode ser clivado por metaloproteinases, produzindo a sua forma solúvel, sFasL, mantendo o seu efeito apoptótico.

Inicialmente, pensava-se que o Fas e FasL eram secretados pelos próprios queratinócitos e que o FasL provocava a morte celular das células vizinhas. Abe et al.<sup>22</sup>, por outro lado, demonstrou que nos casos de SJS/TEN, os níveis de FasL solúvel (sFasL) estavam elevados e que, por sua vez, esses níveis elevados de sFasL induziam a apoptose das culturas celulares. Concluiu também que FasL era secretado pelas células mononucleares do sangue periférico (PBMC), nomeadamente, linfócitos e monócitos, quando estimuladas por fármacos.

A ligação do receptor Fas com o seu ligando, FasL, que é expresso de modo mais limitado, permite a sua activação com subsequente transdução do sinal apoptótico. Após a sua activação, um complexo de proteínas denominadas de DISC (death-inducing signaling complex), associa-se ao receptor Fas. Este complexo activa as proteínas FADD (Fas-associated death domain) e pro-caspase 8, iniciando a cascata de eventos celulares que culminam na apoptose dos queratinócitos<sup>28</sup>. A activação da caspase 8, na apoptose induzida pela activação do receptor Fas, resulta em dano mitocondrial, pela clivagem da Bid. Para além da sua acção na apoptose, Fas também desempenha um papel importante na activação de NF- $\kappa$ B e indução da resposta inflamatória.

Apesar de inicialmente ter sido demonstrado, *in vitro*, que a IVIG bloqueava a ligação do FasL ao receptor Fas, tendo sido considerada como tratamento promissor de SJS/TEN, estudos mais recentes demonstraram que o seu sucesso terapêutico é limitado<sup>27</sup>.

## **Perforina/Granzima B**

Perforina e granzima B são proteínas citolíticas secretadas pelos linfócitos T CD8+ e células NK. A perforina é uma proteína formadora de poros na membrana celular, enquanto a granzima B, uma serina protease, pode clivar e activar directamente caspases. Pensa-se que a perforina poderá criar poros nas membranas celulares das células alvo através dos quais a granzima B se difundirá no seu interior, activando os mecanismos de morte celular. Acredita-se que a granzima B possa também activar apoptose caspase-independente, através da formação de radicais livres de oxigénio (ROS) na mitocôndria. É obrigatório existir contacto directo entre as células T citotóxicas e as células apresentadoras de antígenos (APC) ou células alvo para induzir a libertação destes mediadores<sup>27</sup>.

Estudos demonstraram que os níveis elevados de perforina e granzima B podem estar elevados em várias reacções retardadas a fármacos, desde exantemas maculopapulares moderados a casos severos de TEN correlacionado com a gravidade da reacção de hipersensibilidade. Também foi demonstrado que a inibição da perforina/granzima B pode atenuar os efeitos citotóxicos dos linfócitos na TEN<sup>22,28</sup>. No entanto, o facto de os níveis destas proteínas estarem elevados em outras reacções cutâneas e algumas doenças imunes sugere que existem outros factores preponderantes na imunopatologia da SJS/TEN.

## **Anexina A1**

A anexina A1 tem várias funções celulares, nomeadamente, agregação membranar, inflamação, fagocitose e proliferação. Esta liga-se ao receptor FPR1, acoplado a proteína G, presente nas células da pele. Quando ocorre exposição a um medicamento, certos indivíduos susceptíveis produzem anexina A1 que, ao interagir

com o receptor FPR1, provoca a necroptose. A inibição da necroptose preveniu completamente a ocorrência de respostas SJS/TEN-like em ratos. A anexina A1 encontra-se aumentada no sobrenadante do sangue periférico em doente com SJS/TEN<sup>20</sup>. Assim, este pode ser um potencial alvo terapêutico no tratamento de SJS/TEN<sup>22</sup>.

### **Granulisina**

Granulisina é uma proteína citotóxica produzida, em condições normais, como resposta a células infectadas por vírus, células tumorais, células de enxerto, bactérias, fungos e parasitas. Está implicada na apoptose celular através de dano da membrana celular via carga negativa e por interrupção do potencial transmembranar da mitocôndria. Existem duas formas de granulisina: 9-kDa e o seu precursor, granulisina 15-kDa. Ambas as formas têm efeitos citolíticos. A granulisina 15-kDa é uma proteína catiónica citolítica secretada por linfócitos T citotóxicos e células NK por via exocítica não-granulosa<sup>22,29</sup>, não requerendo contacto celular para o efeito. A granulisina 9-kDa é secretada dos grânulos por uma via cálcio-dependente para o espaço intercelular entre a célula alvo e a célula efectora. Nos fluídos das bolhas em doentes com SJS/TEN há predomínio da forma 15-kDa. Ainda, a gravidade das lesões cutâneas da SJS/TEN correlaciona-se com as concentrações de granulisina sérica, apresentando citotoxicidade dose-dependente em testes *in vitro*<sup>1</sup>.

Chung et al.<sup>30</sup> demonstrou que a granulisina era expressa em grande quantidade nas células encontradas nas bolhas de doentes com SJS/TEN, tendo um papel crucial na apoptose dos queratinócitos. Inclusive, demonstrou que a injeção de granulisina em ratos provocava o desenvolvimento de extensa epidermólise e formação de bolhas semelhante a SJS/TEN. Alguns estudos demonstraram que a concentração de

granulisina no líquido das bolhas em doentes com SJS/TEN é 2 a 4 ordens de magnitude superiores quando comparados com outras proteínas citolíticas como perforina/granzima B ou sFasL.

Chung et al.<sup>30</sup> mostrou ainda, em estudos *in vitro*, que a apresentação exclusiva por via MHC classe I leva à expansão clonal de linfócitos T CD8+. Para testar a especificidade da granulisina, mediram os seus níveis em várias outras doenças cutâneas, concluindo que os níveis eram muito elevados nas lesões de SJS/TEN, mas, baixos em doenças como GVHD e líquen plano e indetectáveis no penfigóide bolhoso, lúpus eritematoso e psoríase. Assim, a sua avaliação pode ajudar no diagnóstico diferencial. Neste estudo, os autores concluíram que existe correlação entre a concentração de granulisina e a gravidade clínica, verificando que as concentrações eram superiores nos casos de TEN, quando comparados com os quadros de overlap SJS-TEN e SJS. Verificou também que a maioria das células encontradas nos fluídos das bolhas eram linfócitos T CD8+ e NK CD56+ e células NKT, sendo que essas células apresentaram citotoxicidade contra as células alvo.

Iwai et al.<sup>29</sup> demonstrou que os níveis de granulisina séricos estavam aumentados na maioria dos pacientes com SJS/TEN 2 a 4 dias antes de surgirem os sintomas de descolamento da epiderme ou lesões erosivas na mucosa. Assim sendo, a monitorização dos níveis de granulisina em estadios iniciais da doença pode permitir o seu diagnóstico precoce.

Quando comparado com o EM major, a proporção de células granulisina<sup>+</sup>/CD8+ e perforina/CD8+ é significativamente maior na SJS/TEN. Já a granzima B apresenta níveis semelhantes tanto na SJS/TEN como no EM major<sup>29</sup>. As células granulisina<sup>+</sup> acumulam-se predominantemente na porção inferior da epiderme e bula subepidérmica.

Fujita et al.<sup>31</sup> elaborou um estudo para determinar a eficácia de um teste de medição dos níveis de granulinsina sérica, o teste rápido imunocromatográfico, demonstrando que este apresentava sensibilidade de 80% e especificidade de 95,8% para SJS/TEN comparando com outras reacções medicamentosas. Determinou ainda que os níveis de granulinsina sérica eram cerca de 100 vezes superiores que sFasL, sendo que ambos estão aumentados em estadios iniciais da doença. Os níveis granulinsina sérica diminuem em cerca de 5 dias após o início da apresentação sintomática da doença.

Yang et al.<sup>32</sup>, após efectuar a medição dos níveis das várias citocinas no soro e fluídos das bolhas de doentes com SJS/TEN, concluiu que a granulinsina era a mais expressa, enquanto a menos expressa era o TNF- $\alpha$ . Os níveis de granulinsina e sFasL eram muito elevados antes do aparecimento do descolamento epidérmico, diminuindo drasticamente após o início da doença.

### **Proteína HMGB1**

Estudos recentes demonstraram que células apoptóticas e necróticas libertam quantidades quantificáveis da proteína HMGB1 (high mobility group box 1). Dentro das células, a HMGB1 encontra-se constitutivamente ligada à cromatina, tendo um papel importante na regulação transcripcional, enquanto que no meio extracelular serve como activador da cascata inflamatória<sup>33</sup>. Níveis elevados de HMGB1 foram reportados em diversas doenças, nomeadamente, infecções graves ou sépsis, trauma, neoplasias e lúpus eritematoso sistémico. Ao contrário da granulinsina e do FasL, a proteína HMGB1 mantém-se elevada desde a fase inicial da doença até mesmo quando surgem as suas manifestações. Assim, a medição dos níveis de HMGB1 pode ser útil para o diagnóstico precoce e início da terapêutica da SJS/TEN.

## **Outros mediadores**

Vários estudos demonstraram que na fisiopatologia da SJS/TEN estão envolvidos vários mediadores inflamatórios, maioritariamente produzidos pelas células T citotóxicas e NK, nomeadamente TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15 e IL-18. Estas citocinas são responsáveis pelo tráfico, proliferação, regulação e activação de células T e outros leucócitos envolvidos na SJS/TEN. Com especial destaque para o TNF- $\alpha$ , a sua expressão aumentada quer por macrófagos quer por queratinócitos foi observado nas lesões de TEN, podendo a molécula estar envolvida na patogénese da doença.

O TNF- $\alpha$ , quando se liga ao seu receptor membranar, activa a apoptose mediada pelo DISC, com activação da cascata das caspases e alterações mitocôndriais, levando à formação de ROS e dano do DNA nuclear por endonucleases. O seu efeito pró-inflamatório também parece ter forte contributo para a patogénese da SJS/TEN<sup>28</sup>. TNF- $\alpha$  encontra-se elevado no fluído das bolhas e no soro de doentes com SJS/TEN. Por outro lado, TNF- $\alpha$  também é responsável pela activação do factor anti-apoptótico NF- $\kappa$ B, podendo ter um papel protector na TEN.

## **Células T reguladoras**

As células T reguladoras são subpopulações de células T responsáveis por modular o sistema imunitário, mantendo a tolerância a auto-antígenos e supressão de respostas auto-imunes. A função das células T reguladoras está marcadamente diminuída na TEN, apesar de estarem presentes em frequência normal<sup>34</sup>. Em modelos animais, as células T reguladoras mostraram ser capazes de prevenir o surgimento de lesões epidérmicas semelhantes à TEN induzidas experimentalmente<sup>35</sup>. A IL-10

secretada pelas células T reguladoras têm um papel predominantemente anti-inflamatório pela inibição da função reconhecedora das células dendríticas<sup>12</sup>.

Assim, a perda de função das células T reguladoras na fase aguda da SJS/TEN pode estar associado a lesão epidérmica mais severa. Por outro lado, a perda de função gradual após resolução de síndromes de hipersensibilidade induzida por fármacos pode aumentar o risco subsequente de desenvolver doença auto-imune.

## Diagnóstico etiológico

Como anteriormente referido é importante identificar o fármaco potencialmente envolvido de modo a suspender a sua toma o mais precocemente possível e, posteriormente, confirmar o fármaco causal para o evitar no futuro.

A identificação durante a fase aguda assenta em algoritmos que se baseiam na relação temporal entre a exposição ao fármaco e início da reacção e na frequência de dados prévios que documentam a frequência da relação entre o desenvolvimento de algum tipo clínico de reacção e determinados fármacos. A confirmação pode, posteriormente, ser realizada através de testes *in vitro* ou *in vivo*.

Em 2010, Sassolas et al.<sup>36</sup> desenvolveu um algoritmo de causalidade medicamentosa (ALDEN) de modo a determinar, com base em estudos epidemiológicos, a imputabilidade de determinado medicamento. Os critérios utilizados eram: tempo de latência entre início da toma do medicamento e o surgimento dos sintomas, presença do fármaco ou seus metabolitos (tendo em conta a sua semi-vida e funções renal e hepática do doente) no primeiro dia de doença, história prévia de reacção medicamentosa, tipo de fármacos e possíveis causas alternativas<sup>15</sup>. Um valor numérico leva à estimativa da causalidade de determinado medicamento, sendo classificado desde “muito improvável” a “muito provável”.

Dada a limitada validade do “patch test” na SJS/TEN e a contra-indicação de outros testes que ponham o doente de novo em contacto com o antigénio (testes de provocação oral), os testes *in vitro* têm sido desenvolvidos para identificar o medicamento causador – teste de transformação ou activação dos linfócitos – no qual os linfócitos são estimulados após exposição aos fármacos, medindo a incorporação de timidina activa no DNA das células proliferativas. O teste é, assim, indicador da reactividade das células T após exposição a determinado medicamento<sup>37</sup>. Também há

testes de activação linfocitária, pela expressão de moléculas de activação ou produção de citocinas avaliadas em citometria de fluxo ou pela produção de citocinas em testes ELISA – ELISPOT. Os testes *in vitro* apresentam baixa sensibilidade<sup>7,38</sup>.

## Tratamento

Actualmente, ainda não existe consenso quanto ao tratamento mais eficaz e benéfico para a SJS/TEN. No entanto, sendo a principal etiologia a medicamentosa, um dos principais pilares do tratamento passa pela identificação e cessação imediata da toma do medicamento causador associado a tratamento de suporte. Garcia-Doval et al.<sup>18</sup> concluiu que quanto mais precoce for a remoção do medicamento causador menor será o risco de morte. Segundo o autor, existe uma relação de causabilidade plausível uma vez que a administração do medicamento e o desenvolvimento da doença segue uma sequência temporal lógica. A utilização de medicamentos com semi-vida menor parece estar associado a um melhor prognóstico da doença. Foi demonstrado que fármacos com semi-vidas mais longas ou metabolitos reactivos persistentes provocam problemas mesmo após a cessação da sua administração<sup>15,18</sup>.

Efectuado o diagnóstico, os doentes devem ser prontamente encaminhados para uma unidade de cuidados intensivos para tratamento mais eficaz<sup>1</sup>. Para o seguimento correcto do doente, é necessário uma equipa multidisciplinar composta por um dermatologista, intensivistas, oftalmologista e uma equipa treinada de enfermagem. Caso surjam complicações relacionadas com outros sistemas pode vir a ser necessária a intervenção de médicos de outras especialidades como urologia, ginecologia, medicina oral, entre outras.

O objectivo do tratamento passa pelo impedimento da progressão da doença, evitando o surgimento de sequelas ou morte. O tratamento de suporte é semelhante ao realizado em vítimas de queimaduras severas de modo a impedir o desenvolvimento de complicações graves como hipovolémia, desequilíbrio electrolítico, insuficiência renal e sépsis, que é a principal causa de morte em doentes com SJS/TEN<sup>16</sup>.

A epidermólise extensa é acompanhada por disfunção da termo-regulação, perda de fluídos e instabilidade hemodinâmica. Devido à perda de grandes quantidades de calor e consumo de energia, o doente desenvolve um estado hipercatabólico, pelo que a temperatura do quarto deve ser adequada, entre os 25 e os 28°C, com o objectivo de reduzir o consumo de energia e stress metabólico associado<sup>39</sup>.

É recomendado o uso de cama termorregulada e lençóis próprios para evitar perdas de calor. O manejo dos doentes deve ser efectuado num ambiente estéril e catéteres venosos devem ser inseridos, quando possível, em zonas de pele não afectadas.

O tratamento das lesões deve ser realizado uma vez por dia por uma equipa treinada de enfermagem, de preferência, na presença de um dermatologista. O doente deve ser movido o menos possível, pois o mínimo movimento pode ser causa de descolamento da epiderme. O uso de vestuário adequado e cobertura das áreas desnudadas reduz a perda de fluídos e proteínas, limita a colonização microbiana e melhora o controlo da dor<sup>39</sup>. O controlo da dor é obrigatório podendo obrigar ao uso de opiáceos.

Após a paragem da epidermólise e formação de bolhas começa a re-epitelização das lesões, podendo levar dias a semanas até estar completa. Por vezes, pode ser necessário realizar o desbridamento cirúrgico da epiderme para remoção do material infectado, não devendo ser efectuados por rotina, pois interferem com a re-epitelização. Administração indiscriminada de antibioterapia sistémica deve ser evitada pois facilita a colonização das lesões, particularmente por *Candida albicans*, só devendo ser realizado quando há evidência de infecção.

Alimentação enteral deve ser estabelecida *ab initium*, sendo que a alimentação parenteral só deve ser considerada quando a enteral não é possível<sup>1</sup>. Como a mucosa oral é das mais afectadas, pode ser necessário instituir alimentação por via nasogástrica.

O acompanhamento oftalmológico regular é de extrema importância para impedir o desenvolvimento de sequelas oculares, sendo que estas podem resultar em cegueira. Os objectivos do tratamento ocular passam por minimizar a destruição da superfície ocular e inflamação palpebral, prevenção de adesões conjuntivais, profilaxia antibacteriana e prevenção de complicações que possam resultar em cegueira.

Um elemento crítico do tratamento de suporte da SJS/TEN é a instituição da fluidoterapia. Deve ser feita a infusão de fluídos por via intravenosa de modo a manter um “output” urinário de 50-80ml/hora com soro 0.5%NaCl suplementado com 20mEq de KCl<sup>38</sup>.

Pode haver envolvimento das vias aéreas e, em alguns casos, pode ocorrer descolamento epitelial, levando a um quadro de obstrução aguda das vias aéreas e morte<sup>39</sup>. Na maioria dos casos com afecção das vias respiratórias é necessário ventilação mecânica. Apenas uma pequena percentagem de doentes com envolvimento broncopulmonar desenvolve problemas respiratórios crónicos como bronquiolite obliterans, bronquiectasias e bronquite crónica.

Quanto ao tratamento farmacológico sistémico, ainda não há nenhum regime terapêutico com benefícios comprovados para o tratamento da SJS/TEN, pois devido à sua baixa prevalência torna-se praticamente impossível realizar um ensaio clínico randomizado controlado de larga escala. Não obstante, sendo que a doença tem como base uma desregulação imunitária, já foram estudados vários imunomoduladores sistémicos com resultados bastante promissores quanto à sua eficácia e benefício. A

progressão da doença e a sua extensão são frequentemente sobrestimados, assim o melhor indicador de eficácia é a redução da mortalidade<sup>40</sup>.

**Talidomida** – tem efeitos anti-TNF $\alpha$ , imunomoduladores e anti-angiogénicos já estudados em casos de SJS/TEN. No entanto, num estudo duplamente cego, randomizado e controlado por placebo, o ensaio foi descontinuado por se observar maior mortalidade no grupo tratado com a Talidomida<sup>41</sup>.

**Corticosteróides sistémicos** – eram considerados o pilar terapêutico até ao início da década de 90 do século XX, porém não existiam benefícios comprovados por ensaios controlados. Actualmente o seu papel mantém-se controverso. Numa meta-análise de 11 estudos de comparação da utilização de corticosteróides vs tratamento de suporte, apesar de se estimar que existiu benefício na sua utilização, este não era estatisticamente significativo<sup>42</sup>. Por outro lado, apesar de estudos recentes sugerirem possíveis efeitos benéficos, os corticosteróides foram associados com o aumento de infecções durante o internamento, mais complicações e maiores taxas de mortalidade<sup>13</sup>. É possível que os resultados positivos de estudos mais recentes estejam relacionados com melhores condições de controlo de infecções e tratamento das lesões, não sendo por isso recomendado o seu uso em monoterapia<sup>43</sup>. Num estudo de revisão de 8 casos de SJS/TEN em que foi utilizada pulsoterapia com metilprednisolona, 1000mg/dia por 3 dias consecutivos, no qual o SCORTEN estimava 2 mortes, não foram observados casos mortais, sugerindo que poderá existir benefício no uso de terapia de pulso com metilprednisolona<sup>44</sup>. Esta terapia ainda carece de validação através de ensaios cegos e prospectivos de larga escala.

**Imunoglobulina intravenosa** – trata-se de uma das medidas terapêuticas mais empregues actualmente no tratamento da SJS/TEN, sendo frequentemente utilizada em

monoterapia. Acredita-se que a IVIG tem acção inibitória da apoptose dos queratinócitos ao bloquear o receptor Fas dos queratinócitos, impedindo assim a sua ligação com o FasL e a iniciação do processo apoptótico<sup>45</sup>. No entanto, os dados sobre o seu benefício permanece controverso. Lee et al.<sup>46</sup>, numa análise retrospectiva de 64 doentes num centro especializado de referência, concluiu que o uso de IVIG não está associado a diminuição da mortalidade. Alguns casos apoiaram a ideia de que a utilização de IVIG teria influência na sobrevida dos doentes, porém, num estudo retrospectivo alargado, verificou-se que não existe relação significativa entre utilização de IVIG e a diminuição da taxa de mortalidade, quando comparado com a mortalidade estimada pelo SCORTEN<sup>47</sup>. Em suma, podendo haver um possível benefício da IVIG, deve-se otimizar e dar prioridade à terapia de suporte. Ao iniciar IVIG, deve-se ter em atenção os seus potenciais riscos, especialmente, em idosos e doentes com doença trombótica, renal e cardiovascular<sup>43</sup>. A análise de vários estudos publicados sugere que doses <2 g/Kg podem ser insuficientes para atingir efeito terapêutico. A utilização de altas doses >2 g/Kg, administradas ao longo de 3-4 dias, produziu melhores resultados a nível da mortalidade da SJS/TEN<sup>16,45</sup>.

**Ciclosporina** – a ciclosporina através da sua acção como inibidor da calcineurina bloqueia rápida e eficazmente as funções das células T citotóxicas. Valeyrie-Allanore et al.<sup>48</sup> realizou um ensaio para avaliar os potenciais riscos e benefícios do uso da ciclosporina no tratamento da SJS/TEN, concluindo que tanto a taxa de mortalidade como a progressão da doença diminuíram com a utilização de ciclosporina administrada por via oral na dose de 3 mg/Kg/dia durante 10 dias, fazendo o desmame ao longo de um mês. Lee et al.<sup>49</sup> sugere que, quando administrado na fase aguda da doença, a ciclosporina parece estar associada a maior sobrevida na SJS/TEN. A ciclosporina é, geralmente, bem tolerada e não está associada ao aumento do número de infecções<sup>13</sup>.

Em estudos que compararam a acção dos corticosteróides vs ciclosporina, verificou-se melhores resultados na taxa de mortalidade com a utilização da ciclosporina<sup>14,50</sup>. Num estudo retrospectivo comparando IVIG vs ciclosporina, verificou-se que doentes tratados com ciclosporina apresentavam melhor sobrevida<sup>51</sup>. Estudos muito recentes, realizados em 2017, demonstraram existir evidência sobre o forte benefício do uso de ciclosporina na mortalidade observada na SJS/TEN<sup>42,52</sup>. Na utilização da ciclosporina deve ter-se em conta os seus efeitos adversos, nomeadamente, os efeitos nefrotóxicos, cardiotoxicos e neurotóxicos e ainda os seus efeitos na função hemodinâmica<sup>53,54</sup>. Os critérios de exclusão do uso de ciclosporina são tratamento imunossupressor anterior, história de intolerância à ciclosporina, diabetes mellitus descontrolada, doentes infectados pelo VIH e casos de falência multi-orgânica ou sépsis<sup>14</sup>. Durante a toma de ciclosporina deve-se ter especial atenção aos valores da tensão arterial e da creatinina, não devendo ultrapassar valores >110 mmHg da pressão arterial diastólica e valores de creatinina  $\geq$ 150% o seu valor inicial<sup>14</sup>.

**Antagonistas TNF $\alpha$**  – tratamento cujo alvo são a citocina pro-inflamatória TNF $\alpha$ . Foi reportado um caso de um doente com SJS/TEN tratado com dose única de um anticorpo quimérico anti-TNF $\alpha$  – infliximab 5 mg/Kg – cuja progressão da doença parou em cerca de 24 horas, com re-epitelização completa ao fim de 5 dias, sem desenvolvimento de sequelas<sup>38</sup>. Porém, há vários casos publicados com resultados contraditórios acerca do seu potencial terapêutico.

**Plasmaferese** – este método terapêutico já foi utilizado em doentes não responsivos ao tratamento com corticosteróides, IVIG e terapia de suporte, no qual houve cessação da progressão da doença. Porém não existe evidência sobre o seu benefício e eficácia no tratamento da SJS/TEN.

**N-acetilcisteína** – a N-acetilcisteína parece repôr os níveis de cisteína intracelular necessários para a produção de glutathione<sup>55</sup>. A combinação de N-acetilcisteína e infliximab foram testados para o tratamento da SJS/TEN, concluindo-se que não existe benefício comprovado na sua utilização na SJS/TEN<sup>55</sup>.

**Ciclofosfamida** – já foi utilizada em ensaios em monoterapia e em conjunto outros fármacos, como ciclosporina e altas doses de corticosteróides, sendo que apesar de estes sugerirem possível benefício, ainda carece de clarificação acerca da sua eficácia no tratamento da SJS/TEN<sup>38</sup>.

Em suma, o tratamento farmacológico sistémico mais eficaz e benéfico ainda carece de validação científica, sendo que, actualmente, os mais utilizados continuam a ser corticosteróides em pulso, IVIG e ciclosporina.

## Prognóstico

A SJS/TEN é uma reacção mucocutânea de causa maioritariamente medicamentosa, associada a taxas de mortalidade e morbidade significativas. A taxa de mortalidade, é de, aproximadamente, 1-5% para a SJS e 25-35% para a TEN<sup>13</sup>. Sépsis e falência multiorgânica são as principais causas de morte na SJS/TEN.

No ano 2000, Bastuji-Garin et al.<sup>56</sup> desenvolveu o SCORTEN (Severity of Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis), usado para determinar a gravidade e prognóstico em termos de mortalidade. O SCORTEN é medido numa escala de 0 a 7 pontos tendo em conta 7 variáveis, sendo pontuada com 1 ponto as seguintes: idade >40 anos, frequência cardíaca >120 bpm, presença de malignidade concomitante, área afectada >10% no primeiro dia, BUN (blood urea nitrogen) >28 mg/dl, glicémia >252 mg/dl e níveis de bicarbonato sérico <20 mEq/L (**Tabela 1**). De acordo com o valor obtido no SCORTEN, a taxa de mortalidade vai desde 3.2% para SCORTEN entre 0 e 1, 35.3% para SCORTEN de 3 e 90% para valores  $\geq 5$ . Recentemente, Yun et al.<sup>57</sup> sugere que o lactato desidrogenase (LDH) pode ser um parâmetro importante para avaliação da gravidade da doença.

Para utilização do SCORTEN, os parâmetros de interesse devem ser avaliados nos dias 1 e 3 após a admissão do doente de modo a otimizar o seu valor predictivo. Nos doentes com envolvimento do sistema respiratório, o SCORTEN pode subestimar a probabilidade de desfecho fatal.

Outros factores que estão relacionados com maior mortalidade são doença hepática ou renal grave e surgimento recente de infecção<sup>58</sup>.

A maioria dos casos é causado por medicamentos, sendo que em alguns casos esse medicamento causador não é identificado. Comparando doentes em que a causa foi

identificada com aqueles em que não foi, existe risco significativamente maior de morte para aqueles em que a causa não é identificada<sup>58</sup>. A gravidade da reacção é um dos principais factores de risco para morte nas primeiras semanas, não tendo impacto na mortalidade após 3 meses de doença<sup>58</sup>.

**Tabela 1 – SCORTEN<sup>a</sup>**

<b>Factor de Risco</b>	<b>0 pontos</b>	<b>1 ponto</b>
<b>Idade</b>	< 40 anos	> 40 anos
<b>Malignidade concomitante</b>	Não	Sim
<b>Frequência cardíaca(bpm)</b>	<120	>120
<b>BUN (mg/dL)</b>	<28	>28
<b>Descolamento epidérmico (%)</b>	<10%	>10%
<b>Bicarbonato sérico (mEq/L)</b>	>20	<20
<b>Glicémia (mg/dL)</b>	<252	>252

<sup>a</sup>**Adaptado de:** Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M EAS. SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. J Invest Dermatol. 2000;115(2):149 –153.<sup>56</sup>

## Sequelas

Os doentes que sobrevivem à fase aguda da SJS/TEN, muitas vezes desenvolvem sequelas que podem afectar vários sistemas desde a pele, olhos e órgãos genitais, entre outros. Mais de 50% dos doentes desenvolve sequelas a longo prazo<sup>38</sup>.

As lesões oculares são as complicações mais comuns da SJS/TEN, afectando cerca de 20 a 80% dos casos, e incluem síndrome de “olho seco”, fotofobia, simbléfaro, cicatriz, neovascularização e xerose da córnea, triquíase, redução da acuidade visual, fibrose subconjuntival e cegueira<sup>13,59,60</sup>. Por ser das complicações mais frequentes é importante o tratamento adequado na fase aguda e o seguimento oftalmológico em todos os casos.

Das sequelas cutâneas, a hipo e hiperpigmentação são as mais frequentes. Outras incluem cicatrização distrófica, onicólise e onicodistrofia, crescimento anormal das unhas, afinamento difuso do cabelo e prurido.

Complicações orais incluem desconforto oral, xerostomia, aumento da acidez da saliva, doença periodontal, inflamação das gengivas e formação de sinéquias. Lavagem dos dentes deve por isso fazer parte do tratamento a longo prazo.

Problemas genito-urinários a longo prazo também são frequentes na SJS/TEN, incluindo dispareunia, adesões e estenose introital nas mulheres, sendo importante o seguimento ginecológico em todas as mulheres com SJS/TEN. Nos homens pode ser observado balanite erosiva, erosões na uretra e, a longo prazo, fimose, devendo todos os homens ser seguidos por um urologista.

Por vezes, são observadas sequelas pulmonares crónicas, principalmente em doentes com envolvimento pulmonar precoce<sup>59</sup>. As apresentações mais frequentes são a

bronquite crónica, bronquiectasias, bronquiolite obliterans, pneumonia em organização e obstrução do tracto respiratório. Complicações menos comuns da SJS/TEN incluem aperto esofágico e fibrose da boca que podem resultar em dificuldade em falar e engolir<sup>15</sup>.

## Conclusão

A SJS e TEN são reacções mucocutâneas, de causa maioritariamente medicamentosa, relativamente raras, porém potencialmente fatais. As taxas de mortalidade rondam de 1-5% para a SJS e 25-35% para a TEN. Imunologicamente, trata-se de uma reacção de hipersensibilidade tipo IV. Apesar da fisiopatologia de base ainda não estar completamente esclarecida, a intervenção das células T citotóxicas parece ter um papel preponderante no desenvolvimento da doença. Certos mediadores inflamatórios e pró-apoptóticos já foram identificados, tendo sido provada a sua acção na apoptose dos queratinócitos, com especial destaque para a interacção Fas-FasL e a granulínsina, que parecem ser as que têm um papel mais importante na patogénese. Determinados factores, como a presença de certos alelos HLA, parecem estar associados a maior risco de desenvolver SJS/TEN.

Sendo a principal causa a medicamentosa, é essencial a identificação e cessação do medicamento causador, o mais rapidamente possível. A polimedicação pode ser um factor complicador na identificação do medicamento causador. A doença afecta múltiplos sistemas pelo que a avaliação e seguimento deve ser realizado por uma equipa multidisciplinar. A terapia de suporte parece ter um papel importante no tratamento, sendo determinante para a obtenção de bons resultados que esta seja iniciada o mais prontamente possível, de preferência numa unidade de cuidados intensivos.

Actualmente, a terapêutica farmacológica mais adequada ainda permanece por esclarecer, sendo que a ciclosporina tem vindo a demonstrar resultados promissores no tratamento da SJS/TEN, estando associado a melhor sobrevida dos doentes. Vários estudos apontam para benefício e eficácia da ciclosporina, enquanto que a IVIG permanece controversa pois apesar de alguns estudos apontarem para o seu benefício,

outros demonstraram que esta não tinha papel preponderante na sobrevida dos doentes. Para esclarecer o papel dos imunomoduladores sistêmicos, ainda não existem dados suficientes, sendo necessária a realização de ensaios mais alargados, o que é difícil dada a baixa prevalência da doença. No entanto, os resultados promissores recentes apontam para um forte benefício da utilização da ciclosporina como terapêutica de primeira linha.

Em suma, um diagnóstico correcto e uma intervenção precoce são a chave para o tratamento eficaz e obtenção de resultados favoráveis. Em alguns casos, a genotipagem dos alelos HLA pode prevenir o surgimento da SJS/TEN pela evicção de medicamentos em indivíduos susceptíveis, prevenindo também o surgimento de casos com desfecho fatal.

## **Agradecimentos**

À Professora Doutora Margarida Gonçalo pela disponibilidade, amabilidade e importante orientação ao longo de todo o processo de realização deste trabalho.

Agradeço todo o seu apoio quer a nível de partilha do conhecimento científico e clínico, quer em termos motivacionais.

Aos meus pais e irmão, principais responsáveis por toda a minha formação académica e oportunidades de ensino que pude usufruir. Agradeço o apoio e confiança que em mim depositam.

Aos meus amigos mais próximos, da terra e da faculdade, da Tuna de Medicina da Universidade de Coimbra, do Grupo de Fado “Desassossego” por todos os conselhos e ensinamentos, que me ajudaram na elaboração deste trabalho e ao longo do meu percurso académico.

A todos aqueles que, apesar de não serem mencionadas individualmente, estão sempre disponíveis para me apoiar nos meus projectos pessoais e académicos.

Por fim, agradeço a Coimbra, por todas as oportunidades e amigos que me proporcionou fazendo-me crescer e aprender a viver.

## Referências Bibliográficas

1. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: Review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(6):995–1003.
2. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):173.e1-173.e13.
3. Vern-Gross TZ, Kowal-Vern A. Erythema Multiforme, Stevens Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis Syndrome in Patients Undergoing Radiation Therapy: A Literature Review. *Am J Clin Oncol.* 2012;0(0):1–8.
4. Hoetzenecker W, Mehra T, Saulite I, Glatz M, Schmid-Grendelmeier P, Guenova E, et al. Toxic epidermal necrolysis. *F1000Research.* 2016;5(May):951.
5. Harr T, French LE. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:149–66.
6. Çekiç Ş, Canitez Y, Sapan N. Evaluation of the patients diagnosed with Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A single center experience. *Turk Pediatr Ars.* 2016;51(3):152–8.
7. Eginli A, Shah K, Watkins C, Krishnaswamy G. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy, Asthma Immunol.* 2017;118(2):143–7.
8. Gonçalo M, Coutinho I, Teixeira V, Gameiro AR, Brites MM, Nunes R, et al. HLA-B\*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in a Portuguese population. *Br J Dermatol.* 2013;169(3):660–5.

9. Miliszewski MA, Kirchhof MG, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Analysis of Triggers and Implications for Improving Prevention. *Am J Med.* 2016;129(11):1221–5.
10. Pinheiro S, Carvalho R, Ramos S, Diogo C, Caetano M, Cabral L, et al. Toxic Epidermal Necrolysis: The Experience of Coimbra's Burn Unit. *Acta Med Port.* 2013;26(4):341–8.
11. Kurata M, Kano Y, Sato Y, Hirahara K, Shiohara T. Synergistic Effects of *Mycoplasma pneumoniae* Infection and Drug Reaction on the Development of Atypical Stevens-Johnson Syndrome in Adults. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(1):111–3.
12. Ban G-Y, Ahn S-J, Yoo H-S, Park H-S, Ye Y-M. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Associated with Acetaminophen Use during Viral Infections. *Immune Netw.* 2016;16(4):256–60.
13. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):187.e1-187.e16.
14. Singh G, Chatterjee M, Verma R. Cyclosporine in Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and retrospective comparison with systemic corticosteroid. *Indian J Dermatology, Venereol Leprol.* 2013;79(5):686–92.
15. Mockenhaupt M. The Current Understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7:803–15.
16. French LE, Prins C. 20 - Erythema Multiforme, Stevens–Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Third Edit. *Dermatology.* Elsevier Health Sciences;

2012. 319-333 p.

17. Van Batavia JP, Chu DI, Long CJ, Jen M, Canning DA, Weiss DA. Genitourinary involvement and management in children with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Pediatr Urol.* 2017;1.e1-1.e7.
18. Garcia-Doval I, LeCleash L, Bocquet H, Otero X-L, Roujeau J-C. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol.* 2000;136(6):323–7.
19. Cho YT, Lin JW, Chen YC, Chang CY, Hsiao CH, Chung WH, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(3):539–48.
20. Chung W-H, Wang C-W, Dao R-L. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2016;1–9.
21. Saeed HN, Chodosh J. Immunologic Mediators in Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(1–2):85–90.
22. Abe R. Immunological response in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol.* 2014;41:1–7.
23. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, Volpi W, Frezzolini A, Schena D, et al. The CD40/CD40 ligand system is expressed in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Br J Dermatol.* 2006;154(2):319–24.
24. Teraki Y, Kawabe M, Izaki S. Possible role of TH17 cells in the pathogenesis of

- Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131(3):907–9.
25. Wu K, Reynolds NJ. Pharmacogenetic screening to prevent carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: A critical appraisal. *Br J Dermatol.* 2012;166(1):7–15.
  26. Brinca A, Andrade P, Xavier MM, Gonçalo M, Figueiredo A. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica - casuística de 10 anos. *Rev da SPDV.* 2011;69(3):403–11.
  27. Saeed HN, Chodosh J. Immunologic mediators in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Semin Ophthalmol.* 2016;31(1–2):85–90.
  28. Su SC, Chung WH. Cytotoxic Proteins and Therapeutic Targets in Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Toxins (Basel).* 2014;6:194–210.
  29. Iwai S, Sueki H, Watanabe H, Sasaki Y, Suzuki T, Iijima M. Distinguishing between erythema multiforme major and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis immunopathologically. *J Dermatol.* 2012;39:1–6.
  30. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, 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.
  31. Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, Murata J, Hoshina D, Mae H, et al. Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(1):65–8.

32. Yang Y, Li F, Du J, Shen Y, Lin J, Zhu X, et al. Variable levels of apoptotic signal-associated cytokines in the disease course of patients with Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Aust J Dermatol.* 2016;1–7.
33. Nakajima S, Watanabe H, Tohyama M, Sugita K, Iijima M, Hashimoto K, et al. High-Mobility Group Box 1 Protein (HMGB1) as a Novel Diagnostic Tool for Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Arch Dermatol.* 2011;147(9):2011–3.
34. Takahashi R, Kano Y, Yamazaki Y, Kimishima M, Mizukawa Y, Shiohara T. Defective Regulatory T Cells In Patients with Severe Drug Eruptions: Timing of the Dysfunction Is Associated with the Pathological Phenotype and Outcome. *J Immunol.* 2009;182(12):8071–9.
35. Azukizawa H, Sano S, Kosaka H, Sumikawa Y, Itami S. Prevention of toxic epidermal necrolysis by regulatory T cells. *Eur J Immunol.* 2005;35(6):1722–30.
36. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, 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(1):60–8.
37. Lerch M, Mainetti C, Beretta-Piccoli BT, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Rev Allerg Immunol.* 2017;
38. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis in Stevens Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(39):1–11.
39. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. UK

- guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg.* 2016;69(6):e119–53.
40. Roujeau JC, Mockenhaupt M, Guillaume JC, Revuz J. New Evidence Supporting Cyclosporine Efficacy in Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2017;137(10):2047–9.
  41. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau J, Duguet C, Boudeau S. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998;352:1586–9.
  42. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic Immunomodulating Therapies for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology.* 2017;153(6):514.
  43. 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):1235–44.
  44. Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(3):496–8.
  45. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *Int J Dermatol.*

- 2014;54(1):108–15.
46. Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, Pang SM. 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(6):1304–9.
  47. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(1):33–40.
  48. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maître B, Revuz J, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 2010;163(4):847–53.
  49. Lee HY, Fook-Chong S, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM. Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):106–13.
  50. Shokeen D. Cyclosporine in SJS / TEN Management : A Brief Review. *Cutis.* 2016;97(March):E17–8.
  51. Kirchhof MG, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, Dutz JP. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(5):941–7.
  52. González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, Lerma V, González O, Lorente JA, et al. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with

- an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *J Invest Dermatol*. 2017;
53. El-Yazbi AF, Eid AH, El-Mas MM. Cardiovascular and renal interactions between cyclosporine and NSAIDs: Underlying mechanisms and clinical relevance. *Pharmacol Res*. 2017;
  54. St. John J, Ratushny V, Liu KJ, Bach DQ, Badri O, Gracey LE, et al. Successful Use of Cyclosporin A for Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Three Children. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(5):540–6.
  55. Paquet P, Jennes S, Rousseau AF, Libon F, Delvenne P, Piérard GE. Effect of N-acetylcysteine combined with infliximab on toxic epidermal necrolysis. A proof-of-concept study. *Burns*. 2014;40(8):1707–12.
  56. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau J, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):149–153.
  57. Yun S, Choi M-S, Piao M, Lee J, Kim S, Won Y, et al. Serum Lactate Dehydrogenase Is a Novel Marker for the Evaluation of Disease Severity in the Early Stage of Toxic Epidermal Necrolysis. *Dermatology*. 2008;217(3):254–9.
  58. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive Survival Analysis of a Cohort of Patients with Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(5):1197–204.
  59. Yang CW, Cho YT, Chen KL, Chen YC, Song HL, Chu CY. Long-term Sequelae of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Acta Derm*

Venereol. 2016;96(4):525–9.

60. Magina SS, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimarães J.

Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis.

Dermatology. 2003;207(1):33–6.