

Necrólisis epidérmica tóxica asociada a anticonvulsivantes. Presentación de un caso en el Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia

*Julio César Mantilla**
*Oscar Javier Pico-Espinosa***
*Leonardo Fabio Forero Naranjo***
*Diana Lizeth Tapias Ordóñez***
*Nubia Milena Mahecha Castro***
*Neycer Uribe Herrera****

RESUMEN

La necrólisis epidérmica tóxica es una patología de escasa ocurrencia, que se acompaña de mortalidad elevada y se caracteriza por lesiones cutáneas vesículo ampollas que con frecuencia afecta la mucosa respiratoria, digestiva y ocular. Se presenta un caso de la enfermedad atendido en el Hospital Universitario de Santander en octubre del año 2007 desencadenado por el tratamiento con fenitoína - ácido valproico como terapia anticonvulsiva, con desenlace fatal y al cual se le practicó autopsia médico científica. Se pretende con este trabajo presentar una revisión del tema y analizar los factores relacionados con esta grave condición clínica. (MÉD. UIS. 2009;22(3):262-70).

Palabras clave: Necrólisis epidérmica tóxica. Síndrome de Stevens - Johnson. Fenitoína. Esclerosis hipocampal. Autopsia.

INTRODUCCIÓN

La Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) constituyen

*MD Patólogo. Profesor asistente del Departamento de Patología. Universidad Industrial de Santander. Hospital Universitario de Santander. Bucaramanga. Colombia.

**Estudiante de medicina 7º nivel. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia.

***Estudiante de medicina 5º nivel. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Colombia.

Correspondencia: Sr. Forero. Carrera 3ª occidente No. 53-11. Barrio Balconcitos. Bucaramanga. Colombia. e-mail: leo_fabio_11@hotmail.com

Artículo recibido el 25 de junio de 2009 y aceptado para publicación el 10 de diciembre de 2009.

una condición clínica rara, de evolución aguda, que expresa un espectro de lesiones cutáneas máculo papulares irregulares confluentes, formación de ampollas con separación y desprendimiento de la epidermis que se distribuyen en todo el tegumento y afectan adicionalmente las mucosas oral, ocular y respiratoria; con deterioro importante del estado general del paciente, mediada casi siempre por una reacción de hipersensibilidad a fármacos y de manera ocasional por algunos agentes infecciosos. La correcta denominación de la enfermedad, se hace de acuerdo con el porcentaje de superficie corporal comprometida, de esta manera, si el área de piel afectada equivale a menos del 10% de la superficie cutánea, el caso corresponde a un SSJ; si se

afecta entre el 10 y el 30%, se cataloga como síndrome de superposición SSJ-NET, y cuando el compromiso sobrepasa el 30%, se trata de NET^{1,2}.

El SSJ y la NET pueden presentarse a cualquier edad y en ambos sexos, con una incidencia de 1,2 a 6 casos por millón de personas/año, a pesar de su baja frecuencia reviste gran importancia clínica por las graves secuelas y la elevada mortalidad que la acompaña, que oscila entre el 5 y el 40%^{3,4}.

La enfermedad tiene un comienzo repentino, con fiebre de 39 a 40°C, cefalea, odinofagia y malestar general, acompañándose a veces de otros síntomas prodrómicos como fatiga, vómito, diarrea y urticaria súbita. La estomatitis es un síntoma precoz, con aparición de vesículas en labios, lengua y otras áreas de la mucosa oral, las cuales al romperse, dan lugar a pseudomembranas y ulceraciones que dificultan la ingestión de alimentos. La erupción cutánea vesiculoampollosa se extiende de manera rápida a cara, manos y pies, y acompaña a lesiones mucosas en boca, nariz, conjuntivas, uretra, vagina y ano⁴. El compromiso intestinal y pulmonar, la edad avanzada y la rápida extensión del compromiso epidérmico son algunos de los indicadores pronósticos de esta enfermedad⁵.

La información disponible, sugiere que la NET está relacionada con deterioro de la capacidad para eliminar metabolitos intermediarios reactivos de algunos fármacos y que se inicia con una respuesta inmune a un complejo antigénico formado por la unión de estos metabolitos con tejidos del huésped. En la fase temprana de las lesiones cutáneas, se identifican linfocitos T citotóxicos que expresan el Receptor de Migración Cutánea o Antígeno asociado a los Linfocitos Cutáneos, reconociéndose además algunas citocinas como la Interleucina 6, el Factor de Necrosis Tumoral alfa, y el Ligando Fas (Fas-L), cuyas acciones explican algunos de los síntomas constitucionales de la enfermedad, así como la poca correlación entre el severo daño epidérmico y el escaso componente inflamatorio⁶⁻¹². La existencia de un intervalo

de tiempo de una a tres semanas entre el inicio de la administración del medicamento y la aparición de la NET, sugiere un período de sensibilización que apoya el papel del sistema inmune en su patogenia; este período se acorta en pacientes expuestos al fármaco y que previamente presentaron un cuadro dermatológico leve.

Desde la anatomía patológica, el rasgo característico de la NET es la necrosis masiva de queratinocitos mediada por apoptosis, proceso fisiológico estrictamente regulado para eliminar células indeseables, sin provocar respuesta inflamatoria. En condiciones de normalidad, la apoptosis es un proceso transitorio, en el cual, los fagocitos reconocen y eliminan rápidamente la célula muerta. En situaciones donde la cantidad de células en apoptosis supera la capacidad de los macrófagos para eliminarlas, éstas se van acumulando y liberan su contenido intracelular, desencadenando una importante respuesta inflamatoria¹⁰. En la NET, en un espacio de tiempo muy corto, los queratinocitos necróticos pierden cohesión con las células vecinas y con la membrana basal, provocando el desprendimiento de la epidermis¹¹.

Los recientes avances indican que estímulos como el estrés celular, la retirada del factor de crecimiento, la lesión del ADN o la señalización

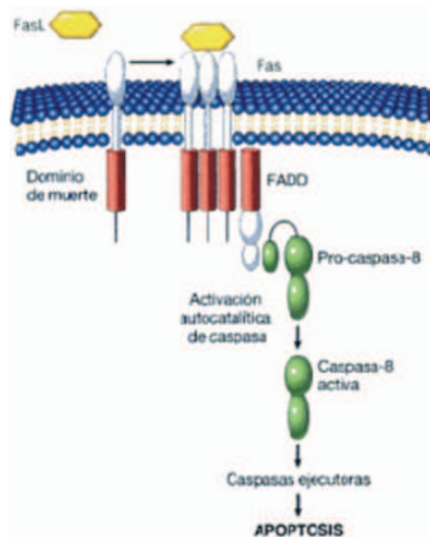


Figura 1. Cascada de la apoptosis mediada por receptor¹¹.

por citocinas seleccionadas, pueden inducir apoptosis mediante la activación de la vía de las caspasas¹². Algunas citocinas de la familia del FNT pueden inducir apoptosis por unión a sus receptores específicos en la superficie celular, llamados receptores de la muerte, los cuales detectan señales extracelulares específicas y desencadenan la destrucción celular por apoptosis⁶. Uno de estos receptores es el conocido como el par Fas y FasL, que se encuentran presentes en los queratinocitos del epitelio escamoso, adquiriendo el FasL una importante actividad citolítica en los casos de NET, la cual se logra bloquear con anticuerpos monoclonales que interfieren con la interacción Fas-FasL, hallazgo que apoya la hipótesis que en la NET hay una expresión aumentada del mismo^{13,15,16}.

Los fármacos que más comúnmente se relacionan con SSJ o NET son las sulfonamidas, la nevirapina, el halopurinol, la lamotrigina, los oxicames y algunos anticonvulsivantes como la fenitoína y la carbamazepina¹⁷.

Actualmente el SSJ y NET no tienen tratamiento de eficacia probada¹⁸. Los mejores resultados se asocian con un diagnóstico temprano, la suspensión inmediata del fármaco causal y el manejo interdisciplinario en unidades de quemados o unidades de cuidado intensivo, con terapia de soporte que incluye reemplazo de fluidos a demanda y nutrición enteral si hay compromiso oral extenso, debridamiento y antibióticos para prevenir infección, cubrimiento mientras ocurre reepitelización y analgésicos, prestando especial atención a complicaciones oculares y respiratorias^{5,17}. Los pacientes con NET pueden desarrollar además variados problemas, que incluyen citopenias, hepatitis, hipoalbuminemia, hipopotasemia, azohemia pre renal, coagulación intravascular diseminada y pancreatitis²⁰. La administración de prednisona, ciclosporina, inmunoglobulinas y pentoxifilina muestran resultados heterogéneos y el uso de algunos de estos fármacos resulta controversial¹⁴. A pesar del tratamiento planteado, la mortalidad alcanza el 30% en NET¹⁷, dependiendo la mayoría de las veces del desarrollo de sepsis. En cuanto a la

morbilidad crónica en sobrevivientes, ésta es frecuente y se manifiesta por cicatrices cutáneas y cicatrices oculares, que exponen el ojo, favoreciendo el trauma y la pérdida de la visión^{19,20}.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La NET se puede confundir con cualquiera de las entidades que cursan con insuficiencia cutánea aguda, es decir todas aquellas enfermedades que comprometen en forma aguda las funciones de la piel (función de barrera, mecánica, termorreguladora, hormonal, inmunológica y de relación) con deterioro del estado general del paciente y peligro de muerte por la posibilidad de complicaciones sistémicas.

Entre tales entidades, se destaca el síndrome de *shock* tóxico, que en comparación con SSJ o NET, se presenta con una participación más destacada de múltiples órganos y sistemas. El síndrome de *shock* tóxico se desarrolla de forma aguda en los individuos sanos, especialmente las mujeres jóvenes, generalmente a los pocos días de la menstruación o de un procedimiento quirúrgico. Las manifestaciones cutáneas pueden incluir una imagen roja difusa, erupción macular similar a quemaduras que pueden implicar las palmas y plantas. Esta erupción puede ser sutil o fugaz. Las petequias, vesículas y ampollas pueden desarrollarse en los casos graves. La participación de la mucosa en los SST incluye la hiperemia de la mucosa vaginal y la orofaringe y sufusión conjuntival escleral y hemorragia²¹.

En el síndrome de la escaldadura estafilocócica la piel está afectada prácticamente en su totalidad, la denudación generalmente comienza en la cara y en las flexuras, la afectación de mucosas es menor. Una vez establecida, la formación de costras es más precoz e histológicamente existe acantólisis, con un plano de clivaje localizado bajo la capa granulosa²². La pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP) es una erupción que consiste en pústulas no folicularmente centradas, las cuales a menudo comienzan en el cuello y áreas intertriginosas. Más

comúnmente, AGEP es causada por los antibióticos beta-lactámicos, que ocurre dentro de unos días de la ingestión. Las lesiones no están asociadas con el dolor y la afectación de las mucosas es rara. Las pústulas de AGEP se pueden confluir, pero esto ocurre durante la resolución de la enfermedad y no está presente durante la fase de evolución de la enfermedad²¹.

Se tienen además las quemaduras, eritrodermias, psoriasis pustulosa y eritrodérmica, pénfigo, penfigoide, síndrome del shock estafilocócico, bebé colodión, epidermolisis bulosa letal, entre otras. Las manifestaciones clínicas están en relación al grado de alteración de las funciones de la piel y a la aparición de complicaciones. En todos estos casos, el paciente se encuentra agudamente enfermo, con deterioro progresivo de su estado general, edema, pérdida aguda de peso, dificultad respiratoria, taquicardia, hipotensión, deshidratación; alteraciones que ameritan tratamiento en una Unidad de Cuidados Intensivos²¹⁻⁶.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 21 años de edad con antecedente de síndrome convulsivo de nueve años de evolución en tratamiento con fenitoína y en los últimos tres meses con ácido valproico. Presenta cuadro clínico de dos días que inicia con fiebre no cuantificada, odinofagia, inyección conjuntival acompañada de secreción amarillenta y aparición de lesiones ampollas no pruriginosas en cara, palmas y plantas, tórax anterior y posterior, abdomen y miembros superiores. Consulta a su EPS, donde la hospitalizan e inician manejo con aislamiento, líquidos endovenosos, oxacilina, amikacina, metilprednisolona y fenobarbital, al tercer día de manejo hospitalario y ante la no mejoría, remiten a la Unidad de quemados del Hospital Universitario de Santander (HUS) con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson. En el servicio de urgencias se hace diagnóstico de Necrólisis Epidérmica Tóxica y se traslada a Unidad de Quemados. Se inicia hidratación por vía endovenosa, corticoides, se continúa oxacilina, se suspenden amikacina y anticonvulsivantes, se deja con fenobarbital. Se

establece antecedente de epilepsia desde los 12 años, tratada con ácido valproico 250 mg/día y fenitoína 100 mg/día.

Al examen físico se encuentra erupción vesicoampollosa en cara, cuello, tórax, abdomen y extremidades, en una extensión del 70% de la superficie corporal; se confirma diagnóstico de NET y se continúa manejo con aislamiento estricto, líquidos por vía endovenosa, corticoides y antibióticos, se realiza además lavado y debridamiento quirúrgico. Se toman muestras para exámenes de laboratorio, los cuales revelan hipoalbuminemia, leucopenia, transaminasas elevadas, y uroanálisis sugestivo de infección; en los días posteriores presenta infección conjuntival y recibe tratamiento tópico con gamicina ungüento. Valorada por psiquiatría ante pensamientos de muerte, se hace diagnóstico de duelo-negación y se inicia tratamiento con amitriptilina y alprazolam.

La paciente continúa afebril, sin signos de infección ni sangrado, los paraclínicos registran leucopenia, uroanálisis normal y persiste aumento de transaminasas. Se realizan curaciones cada 24 horas, solución salina normal 0,9% 200 cc por hora, fenobarbital, oxacilina, metilprednisolona, nistatina, ranitidina, metoclopramida, tramadol, amitriptilina, alprazolam, gentamicina y terapia física ocupacional. Ante evolución acelerada de lesiones en piel de cara, tórax, extremidades superiores e inferiores y genitales, y de mucosa oral y conjuntivas, se pasa catéter venoso central y se cubre con gasa vaselinada y vendaje elástico suave toda la superficie corporal. Por severidad del compromiso cutáneo y mucoso, se inicia inmunoglobulina endovenosa, pentoxifilina, protección oral y de mucosas (lágrimas artificiales) y se suspende prednisolona.

En su quinto día de hospitalización, además del compromiso mucocutáneo ya anotado, la paciente presenta deterioro de su estado general, con picos febriles de 40°C, frecuencia respiratoria de 44 por minuto y frecuencia cardíaca de 140 por minuto e hipotensión, se inicia antibiótico de amplio espectro y se espera resultado de urocultivo.

Al día siguiente, hay compromiso del 80% de la superficie corporal, disminución de diuresis, hipopotasemia, alcalosis metabólica, franca leucopenia y dificultad respiratoria, con deterioro progresivo del estado general, paro cardio respiratorio que responde a maniobras básicas y avanzadas de reanimación, se traslada a unidad de cuidados intensivos, donde una hora después presenta nuevo paro cardio respiratorio y fallece. Se solicita autopsia médica científica por equipo médico tratante, procedimiento autorizado por el padre de la paciente.

En el examen externo se encuentra el cuerpo sin vida de una joven, envuelto por vendaje elástico, bajo el cual hay vendas de algodón laminado y gasa impregnadas con vaselina, que al ser retiradas, permiten reconocer múltiples pápulas y vesículas cuyo tamaño oscila entre 0,2 y 0,7 cm, muchas de las cuales coalescen y forman grandes ampollas, buena parte de ellas rotas, con exposición de dermis rojiza. Estas lesiones comprometen el 90% de superficie corporal, incluyendo cavidad oral, conjuntivas y genitales externos hasta introito vaginal (Figura 2-4).



Figura 2. Compromiso cutáneo del 90% de la superficie corporal total.



Figura 3. Compromiso de rostro, mucosa oral y ocular.



Figura 4. Gran ampolla denudada, con exposición de dermis de aspecto hemorrágico.

posterior del hipocampo izquierdo, con marcada gliosis en el estudio histológico, hallazgos propios de Esclerosis Mesial Hipocampal (Figura 5). Los pulmones de tonalidad violácea, al corte, de aspecto congestivo, con escurrimiento de material espumoso amarillento, con septos alveolares engrosados por marcada congestión de capilares, algunos con microtrombos, presencia de eritrocitos y descamación de neumocitos tipo 2 hacia la luz alveolar. Se observan adenomegalias en las cadenas cervicales, mesenterio y región inguinal, con diámetro promedio de 1 cm, al corte de aspecto congestivo. Los riñones aumentados de tamaño, simétricos, al corte pálidos y conservan la delimitación entre corteza y médula; los cortes histológicos muestran necrosis generalizada del epitelio de los túbulos proximales y glomérulos con marcada congestión. El examen microscópico de las lesiones de piel muestra



Figura 5. Corte transversal del encéfalo que muestra lesión quística en hemisferio cerebral izquierdo, en su periferia, los cambios histológicos corresponden a esclerosis mesial hipocampal.

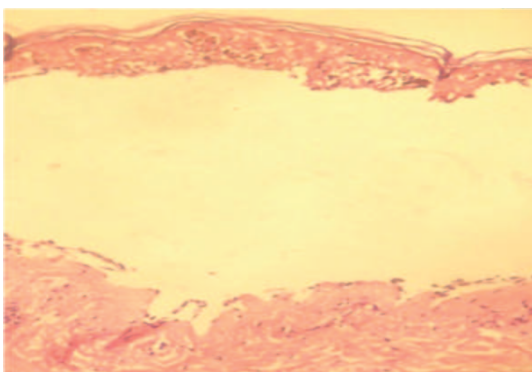


Figura 6. Vesícula subepidérmica con extensa necrosis de queratinocitos y escaso infiltrado inflamatorio.

vesículas subepidérmicas, con apoptosis de queratinocitos que conforman el techo de las mismas, y en la dermis edema, congestión, capilares dilatados revestidos por células endoteliales prominentes, extravasación de eritrocitos e infiltrado inflamatorio escaso de distribución perivascular conformado por linfocitos, plasmocitos y ocasionales eosinófilos. Los anteriores hallazgos permiten concluir que la muerte ocurrió a consecuencia de falla orgánica múltiple originada por necrólisis epidérmica tóxica, secundaria a reacción medicamentosa por fármacos anticonvulsivantes, muy posiblemente ácido valproico.

DISCUSIÓN

El presente caso, muestra una paciente con antecedente de convulsiones tónico clónicas generalizada desde los 12 años de edad tratada con fenitoína, con respuesta irregular, por lo que se le adiciona ácido valproico en los últimos tres meses, notando a los casi tres meses de iniciado este medicamento, la aparición de odinofagia, fiebre, diarrea y secreción ocular amarillenta. Presenta luego rápida evolución hacia un cuadro dermatológico maculopapular y vesicoampoloso que en aproximadamente dos semanas afecta el 90% de la superficie corporal, provocando su fallecimiento por insuficiencia cutánea aguda. Se trata del primer caso reportado en Colombia asociado a anticonvulsivantes y esclerosis mesial hipocampal.

La NET es una patología infrecuente, sobretodo en personas jóvenes, la cual constituye menos del 0,4% de los pacientes con manifestaciones dermatológicas ingresados a UCI²⁶ y de la totalidad de las reacciones cutáneas adversas descritas por Raksha et al. en India, tan solo el 1% corresponde a NET²⁷.

Por los estudios realizados, se conoce que la mayoría de los casos de NET son secundarios a una reacción de hipersensibilidad a fármacos y que el riesgo se incrementa ante la politerapia; el estudio de Sharma et al. realizado en la India revela que en la aparición de NET, estuvo involucrado el consumo simultáneo de dos o más medicamentos en el 70% de los casos, siendo los anticonvulsivantes los fármacos implicados con mayor frecuencia (35,08%) seguido este grupo por los antibióticos (33,33%) y por los AINES (24,56%)²⁸. En el caso que se presenta, la paciente recibía tratamiento anticonvulsivante con fenitoína desde hace nueve años y en las últimas 12 semanas se le adicionó ácido valproico, ya que había respuesta inadecuada posiblemente por la esclerosis mesial hipocampal responsable del cuadro epiléptico de la paciente.

Respecto a la epilepsia, ésta es una de las enfermedades neurológicas más prevalentes, que afecta al 1% de la población. Algunas formas de epilepsia son el resultado de

malformaciones tisulares y otras tienen un componente genético. Sin embargo, la mayor parte de estas se desarrollan como resultado de injuria cerebral por anoxia, fiebre, infección o trauma local²⁹. La epilepsia del lóbulo temporal (TLE) es la localización más frecuente del síndrome epiléptico, comprendiendo una cuarta parte de todos los pacientes con epilepsia. La TLE mesial es el subtipo más común de TLE con esclerosis mesial, la cual puede ser vista en estructuras sublobares temporales, giro dentado, amígdala, giro parahipocampal y uncus, pero los cambios más específicos ocurren en el hipocampo³⁰. La esclerosis hipocampal es comúnmente (50-70%) observada en pacientes con ataques focales originados en el lóbulo temporal, en especial en sus segmentos CA3 y CA1, donde el rasgo microscópico fundamental es la pérdida neuronal y la gliosis, responsable de la formación de circuitos axonales aberrantes, que facilitan la presencia de mecanismos de toxicidad excitatoria y de sinaptogénesis reactiva que contribuyen a la cronicidad de las convulsiones al aumentar la vulnerabilidad de las neuronas hipocampales a la pérdida neuronal post convulsión^{26,31,32}.

Se han propuesto dos mecanismos fisiopatológicos, el primero es un trastorno en el desarrollo cerebral durante la neurogénesis y gliogénesis en la matriz de las células germinales debido a que las estructuras involucradas provienen de diferentes matrices germinales (corteza temporal de la neocorteza, formación hipocampal de la archicorteza y amígdala del paleoarchiestriado)³². El segundo mecanismo propuesto es el del fenómeno de Kindling, en el que convulsiones repetidas secundarias a malformaciones del desarrollo pueden actuar como sitios de cristalización que causarán un daño posterior en el hipocampo^{26,32}. Tales epilepsias focales son pobremente controladas por medicamentos como los agonistas GABAérgicos o los bloqueadores de canales de sodio, base de las guías de manejo farmacológico. En lugar de ello la terapia preferida para pacientes con epilepsias farmacorresistentes asociadas con esclerosis hipocampal es definir la localización del foco epileptogénico, y la remoción quirúrgica de esta área²⁹.

También puede presentarse este tipo de reacciones cutáneas en respuesta al uso de sustancias como nimesulida³³ y hasta con sustancias usadas en jardinería que se comportan como haptenos e inician un ataque citotóxico contra los queratinocitos³⁴.

La mortalidad en NET varía del 15 al 60%, la cual se aumenta de manera proporcional con la extensión del aumento de compromiso cutáneo, que en el caso de la paciente era muy amplio, cercano al 90%³⁵.

Dentro de las medidas para el manejo de esta entidad, se señalan la suspensión inmediata del fármaco causal³⁶, cuidados de soporte y traslado a una unidad de quemados, que en este caso estuvo retrasada. Aunque no existe un tratamiento con eficacia probada, se emplean los corticosteroides, que deben ser retirados una vez las lesiones han curado y la droga desencadenante ha sido retirada, lo cual ocurre aproximadamente a las dos semanas de iniciado el cuadro dermatológico, sin embargo se obtienen resultados similares con IGIV (Inmunoglobulina Intravenosa) y ciclosporina, teniendo las mismas consideraciones¹⁸.

El compromiso ocular es frecuente en pacientes con SSJ Y NET, y las complicaciones tardías son aún más frecuentes en estos pacientes, con la aparición de ectropión y exposición del globo ocular, lo que favorece la resequeidad y el trauma del mismo³⁷.

El caso presentado expone de manera clara el curso típico de esta patología infrecuente, en la cual el extenso compromiso cutáneo y su desenlace fatal, estuvieron relacionados con el desconocimiento de la entidad por parte de quienes manejaron la paciente en un principio, ya que el medicamento desencadenante de toda la reacción, solo fue retirado a su ingreso a la institución hospitalaria de tercer nivel, época para la cual, el proceso necroinflamatorio ya tenía una evolución de por lo menos cinco días. Aunque resulta casi imposible determinar quien presentará una reacción de tal magnitud, es importante tener en cuenta las reacciones adversas de los diferentes medicamentos y realizar una historia clínica adecuada, en la

que se indague sobre los diversos antecedentes, en especial por los farmacológicos y ocupacionales en aquellos pacientes con manifestaciones cutáneas de posible etiología alérgica, ya que el retardo en su identificación impide el manejo oportuno, adecuado y eficiente y permite el deterioro acelerado del paciente.

SUMMARY

Toxic epidermal necrolysis. Case report at Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia.

Toxic epidermal necrolysis is an infrequent pathology, accompanied of high mortality risk in concordance with extension of comprised skin characterized for blisters. Frequently these are present in respiratory, digestive and ocular mucous. An autopsy case is presented occurred in Hospital Universitario de Santander in October 2007 of toxic epidermal necrolysis secondary to treatment with phenytoin associated with valproic acid as anticonvulsant therapy for mesial hippocampal sclerosis. It pretends with this work show a review and to analyze related factors with this condition. (MED. UIS. 2009;22(3):262-70).

Key words: Toxic epidermal necrolysis. Stevens Johnson Syndrome. Phenytoin. Hippocampal sclerosis. Autopsy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1039-58.
- Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J of Dermatol* 2005;153:241-53.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med*. 1995;333(24):1600-7.
- Mockenhaupt M, Schopf E. Epidemiology of drug induced severe skin reactions. *Seminars in Cutaneous Medicine & Surgery*. 1996;15(4):236-43.
- Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser L, Jameson J, et al. Harrison's principles of internal medicine. 17^o ed. McGraw-Hill. 2008. Cutaneous Drug Reactions.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Patología funcional y estructural. 7^o edición. Elsevier. 2005. Madrid. Pp. 1750.
- Nettina SM. Lippincott Manual of Nursing Practice. 8^o ed. 2006. Dermatologic disorders.
- Fiebach NH, Kern DE, Thomas PA, Ziegelstein RC. Principles of ambulatory medicine. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 7^o ed. 2007. Autoimmune Blistering Diseases, Photosensitive Eruptions, and Drug Eruptions.
- Teo L, Tay YK, Liu TT, Kwok C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: efficacy of intravenous immunoglobulin and a review of treatment options. *Singapore Med J*. 2009;50(1):29-33.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272.
- Wehrli P, Viard I, Bullani R, Tschopp J, French LE. Death receptors in cutaneous biology and disease. *J invest dermatol*. 2000;115:141-8.
- Arnold R, Seifert M, Asadullah K, Volk HD. Crosstalk between keratinocytes and T lymphocytes via Fas/Fas ligand interaction: modulation by cytokines. *J Immunol*. 1999;162(12):7140-7.
- Gutierrez-Steil C, Wrone-Smith T, Sun X, Krueger JG, Coven T, Nickoloff BJ. Sunlight-induced basal cell carcinoma tumor cells and ultraviolet-B-irradiated psoriatic plaques express Fas ligand (CD95L). *J Clin Invest*. 1998;101(1):33-9.
- Leverkus M, Yaar M, Gilchrist BA. Fas/Fas ligand interaction contributes to UV-induced apoptosis in human keratinocytes. *Exp Cell Res*. 1997 May 1;232(2):255-62.
- Nassif A, Bensussan A, Bousnell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1209-15.
- Posadas SJ, Padiá A, Torres MJ, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109:155-61.
- Murata J, Abe R. Soluble Fas Ligand: Is It a Critical Mediator of Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome? *J Invest Dermatol*. 2007;127:744-5.
- Stur K, Karlhofer FM, Stingl G. Soluble FAS ligand: a discriminating feature between drug-induced skin eruptions and viral exanthemas. *J Invest Dermatol*. 2007 Apr;127(4):802-7.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008 Jan;128(1):35-44.
- Aguilar E, Pacheco A, Zambrano B. Necrólisis epidérmica tóxica. Síndrome de Lyell. *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:541-51.
- Nirken MH, High WA. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Clinical manifestations, pathogenesis, and diagnosis. Uptodate.
- González A, Sanchez M, Garcia EY. Reacciones adversas a medicamentos: síndrome de stevens-johnson. *InFÁRMate* 2007;2(14).
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331(19):1272-85

24. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Jonson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
25. Ivan Cohen, Vincent Navarro, Caroline Le Duigou, Richard Miles. Mesial temporal lobe epilepsy: A pathological replay of developmental mechanisms? *Biology of the Cell* 2003;95:329-33.
26. Shangchen Xu, Qi Pang, Yuguang Liu, Wei Shang, Guode Zhai, Mingxu Ge. Neuronal apoptosis in the resected sclerotic hippocampus in patients with mesial temporal lobe epilepsy, *Journal of Clinical Neuroscience* 2007;14:835-40.
27. Bocti C, Diadori P, Lortie A, Mercier C, Bouthillier A, Carmant L. The pathological basis of temporal lobe epilepsy in childhood. *Neurology* 2003;60: 191-5.
28. Ho SS, Kuzniecky RI, Gilliam F, Faught E, Morawetz R. Temporal lobe developmental malformations and epilepsy: dual pathology and bilateral hippocampal abnormalities. *Neurology* 1998;50:748-54.
29. Fernández G, Effenberger O, Vinz B, Steinlein O, Elger CE, Döhring W, et al. Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology* 1998;50:909-17.
30. Raksha MP, Marfatia YS. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 Jan-Feb;74(1):80.
31. Sharma VK, Sethuraman G, Minz A. Stevens Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and SJS-TEN overlap: a retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 May-Jun;74(3):238-40.
32. Chatterjee S, Pal J, Biswas N. Nimesulide-induced hepatitis and toxic epidermal necrolysis. *J Postgrad Med.* 2008 Apr-Jun;54(2):150-1.
33. Inamadar AC, Palit A. Cutaneous reactions simulating erythema multiforme and Stevens Johnson syndrome due to occupational exposure to a plant-growth regulator. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2007 Sep-Oct;73(5):330-2.
34. Vaishampayan SS, Das AL, Verma R. SCORTEN: does it need modification? *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 Jan-Feb;74(1):35-7.
35. Buslau M. Case report: TEN in a patient with black skin--blister fluid for rapid diagnosis. *Dermatol Online J.* 2008 Aug 15;14(8):14.
36. Pasricha JS. Corticosteroids in toxic epidermal necrolysis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2008 Sep-Oct;74(5):493; author reply 493-5.
37. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol.* 2009 Feb;145(2):157-62.