

DISCUȚII PE MARGINEA UNUI CAZ DE SINDROM LYELL

Dr. Oana Belei¹ Dr. A. Crăciun¹, Dr. Lucreția Cristoi †¹, Prof. Dr. I. Sabău¹, Prof. Dr. I. Simedrea¹, Dr. Radoica Golub², Dr. Camelia Dăescu¹, Dr. Tamara Marcovici¹

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș” Timișoara, Clinica I Pediatrie

²Dermatologie – Policlinica Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu”, Timișoara

REZUMAT

Lucrarea prezintă descrie cazul unui sugar în vârstă de 6 luni care s-a prezentat în Clinica I Pediatrie cu o dermatită buloasă, criteriile pe care s-a stabilit încadrarea etiologică a epidermolizei a avut în vedere similitudinea manifestărilor cutanate într-un cadru larg de afecțiuni dermatologice, precum și conduita terapeutică complexă care a influențat evoluția cazului.

Cuvinte cheie: *Staphylococcus aureus*; endotoxină; exotoxină; sindromul șocului toxic; necroză toxică epidermală; sindromul Stevens-Johnson; sindromul Lyell

ABSTRACT

Lyell syndrome; case report

The authors present a case report of a 6 month old infant with a presumptive diagnosis of bullous dermatitis. The paper describes the criteria used to establish the etiological framing of this epidermolysis and also therapeutical aspects that induced a favorable evolution.

Key words: *Staphylococcus aureus*; endotoxin; exotoxin; toxic shock syndrome toxin-1; staphylococcal toxic shock syndrome; toxic epidermal necrolysis; Stevens-Johnson syndrome; Lyell syndrome

INTRODUCERE

Sindromul Lyell (epidermoliza combustiformă, necroliză epidermală acută), este o afecțiune gravă ce debutează ca o erupție eritematoasă întinsă, ce se transformă încet în bule superficiale extensive și conduce la decolarea epidermului pe mari suprafețe. Există 3 forme clinice: medicamentoasă, stafilococică și prin infecție cu *Pseudomonas aeruginosa* (1).

Forma medicamentoasă este sinonimă cu necroza toxică epidermală (*toxic epidermal necrolysis*), iar forma stafilococică cu „sindromul copilului opărit” (*staphylococcal scalded skin syndrome*).

PREZENTAREA CAZULUI

În data de 11.IX.2003, în Clinica I Pediatrie a Spitalului „Louis Țurcanu”, Timișoara, s-a internat prin transfer interspitalicesc sugarul E.S. de sex feminin, în vârstă de 6 luni, cu stare generală alterată, febră 38,2°C, paloare, leziuni tegumentare buloase cu tendință la confluare și decolări epidermale extinse, leziuni mai accentuate la nivel submentonier.

Sugarul provine dintr-un cuplu tânăr, sănătos, este primul născut din prima sarcină, cu vârsta gestațională de 9 luni, greutatea la naștere de 2600 g, APGAR = 9, naștere normală în prezentație craniană. Sugarul a

prezentat icter neonatal fiziologic cu durată de 3 zile, a fost vaccinat BCG, Enderix, AP și DTP și s-a administrat vitamina D3 – Vigantol 2 picături/zi *per os*. A fost alimentat natural de la naștere, corect diversificat la vârsta de 4 luni.

Ca și antecedente personale patologice, sugarul nu a mai prezentat nici o internare în antecedente, fiind tratat ambulator pentru câteva episoade de rinofaringită acută de către medicul de familie.

Din anamneză este de remarcat faptul că sugarul a venit în urmă cu o săptămână în contact cu o verișoară care prezenta leziuni eritemato-papuloase cu tendință de transformare în leziuni buloase, localizate la nivel submentonier. Nu s-a putut preciza un diagnostic precis al verișoarei respective, aceasta neprezentându-se la medic. Anamnezic, mama afirmă debutul afecțiunii sugarului la un interval de 3-4 zile după ce a venit în contact cu verișoara sa, cu stare generală alterată, febră, rinoree, inapetență, erupție eritematoasă inițial localizată la nivel facial – perioral și submandibular – care apoi s-a extins transformându-se treptat în bule superficiale cu decolarea epidermului pe suprafețe mari.

Examenul clinic obiectiv la internare în clinică relevă un sugar eutrofic cu greutatea de 6400 g, talia de 60 cm, cu stare generală alterată, febril (38-39°C), cu facies palid, încercănat, cu leziuni buloase

cu conținut sero-hemoragic localizate perioral, submandibular și latero-cervical. Tegumentele prezintă leziuni buloase confluențe și decolări epiteliale extinse ce depășesc 30% din suprafața corpului (semnul Nikolsky pozitiv) (figurile 1, 2). Nu se observă leziuni la nivelul mucoasei cavității bucale sau la nivelul mucoasei conjunctivale.

Sugarul prezintă micropoliadenopatie latero-cervicală bilaterală, edeme la nivelul membrelor superioare și inferioare bilateral, fontanela anterioară 2/1,5 cm normotensivă; este hipertonic, spastic, prezintă intensă agitație psiho-motorie. Nu se decelează modificări patologice semnificative la examenul aparatului respirator și cardio-vascular, este tahicardic, cu alura ventriculară de 120 bătăi/minut.

Faringe discret congestionat, abdomen moale, destins de volum, pliu latero-abdominal ușor persistent. Ficat la 1,5 cm sub rebord, splină nepalpabilă. A prezentat o vărsătură post alimentară și scaune diareice. Loje renale indemne, micțiuni spontane, fiziologice. Organe genitale externe normal conformate.

Examele de laborator au relevat următoarele valori în dinamică:

Investigațiile biologice au relevat o anemie hipocromă cu Hb = 9,8 g%, ce a scăzut în evoluție la 7,6 g%, interpretându-se ca o anemie intrainfecțioasă. Numărul de hematii a scăzut de la 3.480.000/mm³ la 1.360.000/mm³, necesitând tratament substitutiv cu masă eritocitară izogrup izoRh. Inițial s-a observat o leucopenie 4600 de leucocite/mm³; apariția de ne-segmentate în formulă a sugerat o infecție bacteriană gravă, ajungându-se în evoluție la leucocitoză importantă cu 19.200 leucocite/mm³. Toate celelalte teste

inflamatorii au fost pozitive: proteina C reactivă pozitivă, VSH de 30 mm/h, fibrinogen crescut 5 g/l, $\alpha 2$ globuline = 13%. Datorită leziunilor zemuinde, exsudative, s-au produs exudații plasmaticice care au antrenat hipoproteinemie 45,6 g/l, necesitând corectie cu albumină umană în PEV și plasmă proaspăt congelată. Pe parcursul evoluției starea septică a indus afectare multisistemică organică: creșterea GOT la 85 U/l, afectare renală cu creșterea creatininei serice la 107 μ mol/l și a ureei serice la 19,24 mmol/l.

Scaunele diareice și vărsăturile au dus la instalarea unui sindrom acut de vărsătură, pe plan metabolic aparând acidoza metabolică compensată cu pH = 7,33 și BE = -12,6 mmol/l și hiponatremie (125 mmol/l) însoțită de hipocloremie (95 mmol/l) care au necesitat corecție dirijată hidroelectrolitică și acidobazică. Imunograma a evidențiat o creștere a IgG și Ig M, după administrarea de imunoglobuline intravenos. Deși hemoculturile repetate au rămas negative, explicabil și prin antibioterapia aplicată în spitalul teritorial unde a fost inițial internat sugarul, examenul bacteriologic local din leziunile buloase exudative a evidențiat *Staphylococcus aureus*, sensibil la Lendacin, Pierami, Oxacilină, Lincomicină și Rifampicină (tabelul 1).

S-a efectuat și un consult interdisciplinar dermatologic, care coroborat cu datele preluate din anamneză, examenul clinic și de laborator, a stabilit diagnosticul de:

Sindrom Lyell stafilococic

Stare toxico-septică

Boală diareică acută cu sindrom acut de deshidratare 5%

Anemie intrainfecțioasă

Tratamentul inițiat în cazul sugarului E.S. a constat în:

Tratament igienico-dietetic: folosirea de scutece sterile, toaletă locală, aplicarea de comprese sterile cu Rivanol 1% de 3 ori pe zi câte 3 aplicații de 10 minute, cu pauză de 10 minute între ele, Fucidine unguent local și unguent pe baza de Aloe Vera.

Alimentația a fost inițial parenterală pe perioada cât a prezentat scaune diareice și vărsături – perfuzie endovenoasă cu glucoză 10%, Aminovenos, Intralipid, electroliți, Na HCO₃ 8,4%; apoi s-a instituit dietă de tranziție cu mucilagi de orez 5% și supă de morcovi 50%, introducându-se treptat laptele de mamă și diversificându-se dieta odată cu normalizarea scaunelor.

Tratamentul medicamentos a constat în:

Tratament etiologic, conform antibiogrammei efectuate *in vitro* pentru Stafilococul auriu izolat din plagă, cu asocierea de Lendacin (100 mg/kg/zi) și Pierami (15 mg/kg/zi).

Figura 1
ES, 6 luni:
Aspectul leziunilor buloase cu conținut sero-hemoragic localizate facial, submandibular și latero-cervical



Figura 2
ES, 6 luni:
Aspectul leziunilor buloase confluențe și decolărilor epiteliale extinse ce depășesc 30% din suprafața corpului (semnul Nikolsky pozitiv)



Tabelul 1
Valorile examenelor paraclinice în evoluție

	11.09.2003	19.09.2003	21.09.2003
Hemoglobina	9,8 g%	7,6 g%	11,5 g%
Număr hematii	3.480.000/mm ³	1.360.000/mm ³	4.000.000/mm ³
Leucocite + Formulă leucocitară	4.600/mm ³ meta = 1%, St = 2%, Sg = 24%, E = 1%, Ly = 63%, M = 9%	16.800/mm ³	19.200/mm ³ meta = 2%, mielo = 4%, St = 16%, Sg = 60%, E = 2%, Ly = 12%, M = 4%
Trombocite	175.000/mm ³	220.000/mm ³	
Probe inflamatorii	VSH = 30mm/h CRP +; Fibrinogen = 5 g/l		
Ionogramă	Na = 125 mEq/l, K = 5.41 mEq/l Ca = 2.45 mEq/l, Cl = 95 mmol/l	Na = 138, K = 4.33, Ca = 2.45 Cl = 104 mmol/l	Na = 140 mEq/l, K = 4.16 mEq/l Ca = 2.75 mEq/l Cl = 102 mmol/l
Astrșup	pH = 7.33, pCO ₂ = 17.6 mmHg BE = -12.6 mmol/l HCO ₃ = 9.8 mmol/l	pH = 7.41 pCO ₂ = 25mmHg BE = -7mmol/l HCO ₃ = 15.5 mmol/l	pH = 7.37, pCO ₂ = 32.3mmHg BE = -2mmol/l HCO ₃ = 22mmol/l
Proteinemia + ELFO	48.1 g/l Albumine = 56%, 1 = 4,2%, 2 = 13%, = 13.1% , globuline = 13.7%	45.6 g/l	60.6 g/l
LDH	725 U/L		
Probe hepatice	Ty = 2 UML GPT = 35 U/l GOT = 85 U/l	GPT = 30U/l GOT = 52U/l	
Probe renale	Uree = 9.05 mmol/l Creatinină = 77 μmol/l	Uree = 19.24 mmol/l Creatinină = 107 μmol/l	Uree = 1.25 mmol/l Creatinină = 62 μmol/l
Examen de urină		Albumine = urme fine Sediment: 1-2 leucocite/câmp, rari cilindrii hialini, rare epiteliile plate	
Imunocantitație (după administrare de Imunoglobuline i.v.)		IgA = 0.71 g/l (V.N. 0.04-0.78) IgG = 14.37g/l (V.N. 1.39-9.34) IgM = 2.04 g/l (V.N. 0.20-1.20)	
Culturi		Hemocultura, coprocultura: repetat sterile Exudat faringian: floră normală Exudat nazal: nu se dezvoltă germeni Examen bacteriologic plagă: – 24h – steril – 48h – <i>Staphylococcus aureus</i>	

Tratament patogenetic și de substituție: corticoterapie – Dexametazonă (0,5 mg/kg) timp de 4 zile, Albumină umană 20% în perfuzie endovenoasă, plasmă proaspătă congelată izogrup, izo-Rh în perfuzie endovenoasă, Endobulin și masă eritocitară, perfuzie endovenoasă de corecție hidroelectrolitică și acidobazică cu glucoză 10%, bicarbonat și electroliți.

Tratament simptomatic: antitermice – Algocalmin intravenos, antalgice – Fentanyl 1 mg/kg/h în perfuzie endovenoasă, Metoclopramid, Furosemid injectabil intravenos, Smecta *per os*.

Tratament roborant: vitaminoterapie – vitamine B1, B6, Ca gluconic 10% asociate în perfuziile endovenoase, vitamina C intravenos, Viusid *per os*.

Sub tratamentul instituit evoluția a fost lent progresivă cu ameliorarea leziunilor tegumentare, epitelizarea zonelor decolate fiind favorizată de tratamentul local cu Rivanol, Fucidine, dar și a aplicațiilor de unguent pe baza de Aloe Vera (figura 3).



Figura 3
ES, 6 luni: Aspect evolutiv – ameliorarea leziunilor tegumentare, epitelizarea zonelor decolate

Dispariția edemelor, a vărsăturilor, a scaunelor diareice, revenirea la normal a valorilor proteinemiei, ureei, creatininei, transaminazelor și a parametrilor hemogrammei au apărut lent pe perioada tratamentului,

un rol decisiv în evoluția favorabilă avându-l administrarea de albumină umană, plasmă proaspăt congelată și Endobulin în perfuzie endovenoasă.

DISCUȚII

Aspectul clinic al leziunilor – bule cu conținut serocitrin și decolările epiteliale masive – aduc în discuție pentru diagnosticul diferențial multiple afecțiuni dermatologice cu leziuni asemănătoare.

Epidermolizele buloase sunt un grup de afecțiuni dermatologice de origine ereditară, caracterizate prin apariția de bule la joncțiunea dermo-epidermică, formate în special după traumatisme, dar și spontan. Afecțiunea se transmite dominant autozomal și/sau recesiv autozomal, leziunile debutând imediat după naștere, ceea ce exclude diagnosticul de epidermoliză buloasă la sugarul prezentat de noi. Există însă și forme de epidermoliză buloasă câștigată, care apar tardiv, la vârsta adultă și se asociază cu alte afecțiuni: amiloidoză, boala Crohn, mielom multiplu, diabet zaharat. Leziunile se localizează în 80% din cazuri la membre și numai în 20% din cazuri la extremitatea cefalică. Leziunile buloase sunt urmate de cicatrici și chisturi cornuase (figura 4).

La microscopul electronic se găsesc bule situate la nivelul laminei bazale, iar prin imunofluorescență se pun în evidență depozite liniare de Ig și C3 la nivelul joncțiunii dermo-epidermice. Anticorpii anti membrană bazală se găsesc în 50% din cazuri (1).

Sindromul Lyell (epidermoliza combustiformă, necroliza epidermală acută), este o afecțiune gravă ce debutează ca o erupție eritematoasă întinsă, ce se transformă încet în bule superficiale extensive și conduce la decolarea epidermului pe mari suprafețe. Există 3 forme clinice: medicamentoasă, stafilococică și prin infecție cu *Pseudomonas aeruginosa*.

Forma medicamentoasă este sinonimă cu necroza toxică epidermală (*toxic epidermal necrolysis*), iar forma stafilococică cu „sindromul copilului opărit” (*staphylococcal scaled skin syndrome*).

Ca și frecvență, forma stafilococică este caracteristică sugarilor și copiilor până la 2 ani (62% din

cazuri), fiind rară la adulți (< 50 de cazuri citate în literatura de specialitate). Necroza toxică epidermală (forma medicamentoasă) poate apărea la toate categoriile de vârstă, inclusiv la nou născuți. Datorită expunerii mai crescute la medicamente odată cu vârsta, necroza toxică epidermală apare mai frecvent la populația adultă, un studiu francez recent raportând incidența cea mai crescută la pacienții cu vârsta medie de 46 ani.

Multă vreme forma stafilococică a sindromului Lyell și necroza toxică epidermală au fost considerate ca fiind de fapt aceeași afecțiune din cauza trăsăturilor clinice comune, dar necroza toxică epidermală este cel mai frecvent datorată unei reacții medicamentoase. Distincția a fost făcută pentru prima dată de Melish care a reprodus modificările cutanate specifice formei stafilococice la șoareci, inoculându-le stafilococi din culturile pacienților cu sindrom Lyell stafilococic. S-a stabilit atunci că o toxină exfoliativă stafilococică este responsabilă de apariția sindromului Lyell stafilococic (2).

Histologic, în forma stafilococică se produce un clivaj intraepidermal în stratul granulos, fără necroză epidermală și cu rare celule inflamatorii. Pot apărea și câteva celule acantolitice. În necroza toxică epidermală apare un clivaj subepidermal (la nivelul stratului bazal) și necroza epidermică.

În forma stafilococică a sindromului eritemul conjunctival apare frecvent, dar interesarea mucoasei orale este rară, pe când în forma medicamentoasă prezența de leziuni pe mucoase este caracteristică (3).

Cel mai frecvent incriminate în producerea sindromului Lyell stafilococic sunt toxinele exfoliative A și B – exotoxine produse de *Staphylococcus aureus* de grup II, tulpinile 3A, 3B, 3C, 55 sau 71 (3).

În unele cazuri de formă stafilococică a bolii a fost găsită toxina șocului toxic (*toxic shock syndrome toxin*) și enterotoxina – acestea două cauzând de regulă sindromul șocului toxic – în care eritemul difuz este urmat la interval de 1-3 săptămâni de descuamare generalizată sau localizată palmo-plantară. Spre deosebire de forma stafilococică a sindromului Lyell, semnul Nikolsky nu e caracteristic în cadrul sindromului șocului toxic, acesta devenind astfel o afecțiune relativ ușor de diferențiat de sindromul Lyell stafilococic dacă se are în vedere și rariatea apariției la sugari, cel mai frecvent apărând la femeile adulte.

Scarlatina stafilococică este clinic nediferențiable de forma streptococică, dar nu este însoțită de amigdalită. Afectează cel mai adesea copiii de vârstă școlară, se manifestă cu rash cutanat generalizat, de regulă fără vezicule sau semn Nikolsky pozitiv, urmată după 5-10 zile de descuamări tegumentare furfuracee. Unii autori privesc scarlatina stafilococică ca și variantă a sindromului Lyell stafilococic, dar s-a demonstrat că



Figura 4
Epidermoliza
buloasă la
nou-născut

se asociază cu toxina șocului toxic sau cu enterotoxina, rar cu exotoxinele exfoliative A și B și s-a considerat în concluzie o formă incompletă a sindromului șocului toxic (4).

Eritemul multiform, cunoscut ca și sindromul Stevens-Johnson și necroza toxică epidermală sunt adesea confundate în literatura medicală.

Sindromul Stevens-Johnson este o afecțiune cutaneo-mucoasă. A fost pentru prima dată descris de Stevens și Johnson în 1922 ca asociind stomatita erozivă febrilă, conjunctivita severă și erupție diseminată cutanată.

Leziunile de regulă debutează pe față și trunchi, descrise ca și macule purpurice cu vezicule ocazionale. Majoritatea pacienților asociază leziuni extinse pe mucoase (figura 5). Peste 50% din cauze sunt atribuite medicației (5).

Medicamentele incriminate în producerea sindromului Stevens-Johnson sunt reprezentate de sulfonamide (Trimetoprim – Sulfamethoxazole, Sulfasalazina, Fansidar), anticonvulsivante (Carbamazepin, Fenitoin) și mai rar implicate altele precum: Allopurinol, Acetaminofen, Cefalosporine, Diclofenac, Hidantoina, Macrolide, antiinflamatoare nesteroidiene, Propanolol, Quinolone, Salicilati, Tetraciclina etc.

În apariția mecanismelor imune ce declanșează producerea sindromului Stevens-Johnson pe lângă medicamente pot fi incriminați și agenți infecțioși precum: *adenovirus*, *fungi*, *enterovirus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Herpes Simplex Virus* etc (6).

Absența administrării de medicamente cu potențial declanșator pentru sindromul Stevens Johnson, neevidențierea în cultură și în periferie a altor germeni decât *Staphylococcus aureus* în secreția din plagă, examenul clinic general precum și valorile de laborator prezentate în dinamică în cazul sugarului E.S., coroborat cu consultul dermatologic, susțin diagnosticul de sindrom Lyell stafilococic și exclud celelalte dermatite buloase descrise anterior.

Tratamentul substitutiv și de echilibrare volemică este întotdeauna necesar în sindromul Lyell, având



Figura 5
Leziuni buloase
din sindromul
Stevens-Johnson

în vedere similitudinea fiziopatologică cu arsurile de gradul II datorită leziunilor buloase și a ariilor de deepitelizare ce depășesc 30 % din suprafața corpului.

Ca și aspect particular, absența în sindromul Lyell a alterării permeabilității vasculare caracteristică arsurilor și provocatoare de edeme, face posibilă administrarea de la început a soluțiilor coloidale (plasma proaspăt congelată) – care reumple patul vascular și totodată constituie tratamentul specific al bolii, deoarece imunoglobulinele conținute în plasmă reușesc să blocheze receptorii celulari ai apoptozei (7).

Plasma proaspătă administrată de la început, alături de alt tratament specific – Ig umane intravenos – Octagam, precum și terapia locală cu culturi de keratinocite omoloage, blochează evoluția bolii și previn extensia ulterioară a leziunilor cutanate.

Cantitatea de fluide ce trebuie administrată în primele 24 de ore se calculează după formula: $\frac{2}{3} * \% \text{ afectat} * \text{S.C.} * \text{G (kg)} * 2,5$ (7).

Fluidele pot fi administrate sub formă de plasmă proaspăt congelată, alternativ cu soluție Ringer. După primele 24 de ore, soluția Ringer poate fi înlocuită cu glucoză 5% sau 10%, la care se adaugă electroliți.

Cele mai recente tratamente (Ig i.v., plasmă proaspăt congelată sau Cyclosporina A) au modificat cursul natural al bolii, blocând în evoluție procesul de deepitelizare. Tratamentul local al ariilor decolate cu culturi de keratinocite omoloage care conduc rapid la reepitelizare constituie o perspectivă terapeutică încurajatoare în managementul sindromului Lyell stafilococic (8).

CONCLUZII

1. Dermatitele buloase sunt afecțiuni rare la copil, iar încadrarea ca sindrom Lyell necesită consult interdisciplinar dermatologic, examene bacteriologice din leziunile tegumentare și confirmare prin biopsie tegumentară care la microscopul electronic ar trebui să indice modificări caracteristice pentru sindromul Lyell stafilococic: clivaj intraepidermal la nivelul stratului granulos cu prezență de rare celule inflamatorii – examinare care din motive tehnice nu a putut fi efectuată în cazul de față.
2. Sindromul Lyell stafilococic este o afecțiune severă la copil, ce induce șoc septic cu afectare multiorganică (hepatică, renală, digestivă, hematologică), iar contactul cu un caz de impetigo probabil stafilococic a fost un factor anamnestical util pentru elucidarea etiologică.
3. Diagnosticul diferențial s-a impus cu toate dermatitele buloase, dar în special cu sindromul Stevens-Johnson, unde există afectare pluriorganică și

cu necroza toxică epidermală, după unii autori fiind aceeași afecțiune, dar cu grade diferite de severitate.

4. Tratamentul substitutiv (plasma proaspăt congelată, albumina umană, soluții hidroelectrolitice) alături de terapia antibiotică antistafilococică și administrarea intravenoasă de imunoglobuline asociate

tratamentului local au indus evoluția favorabilă cu sistarea sindromului toxic și epitelizarea zonelor decolate.

5. Tratamentul local cu culturi de keratinocite omoloage ce induc reepitelizarea rapidă a leziunilor constituie o perspectivă terapeutică în managementul sindromului Lyell stafilococic la copil.

BIBLIOGRAFIE

1. **Bucur Gh, Opreș D A** – Boli dermato-venerice. Enciclopedie, Editura Medicală Națională, 2002.
2. **Melish M, Glasgow L** – The staphylococcal scalded-skin syndrome: development of an experimental model. *N Engl J Med*, 1970, 282, 1114-1119.
3. **Resnick S, Elias P** – Staphylococcal scalded-skin syndrome, *Dermatology in General Medicine*, 5th ed. 2207-2212, 1999.
4. **Becker D** – Toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998 May 9, 351(9113), 1417-1420.
5. **Revis Don R** – Erythema Multiforme (Stevens-Johnson Syndrome). *Last Updated*: January 20, 2003.
6. **Guitart J** – Immunopathology of Stevens-Johnson syndrome. *Allergy Proc*, 1995 Jul-Aug, 16(4), 163-164.
7. **Greenwood J, Dunn K, Davenport P** – Experience with severe extensive blistering skin disease in a paediatric burns unit. *Burns*, 2000 Feb, 26(1), 82-87.
8. **Arevalo J, Lorente J, Gonzalez-Herrada C et al** – Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma*, 2000, 48, 473-447.