

Uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson

I. Kühn-Córdova^a, D. Ramírez-Bouchan^a y J.D. Gamboa-Marrufo^b

^aDepartamento de Pediatría. ^bSubdirector de Asistencia Médica.
Hospital Infantil de México Federico Gómez. México DF.

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) se describen como variantes de una misma enfermedad con diferente severidad y constituyen las reacciones cutáneas más frecuentes en niños con una considerable morbilidad. Varias comunicaciones apoyan el uso de la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) para el tratamiento de tales entidades. Nosotros presentamos el caso de 2 pacientes, uno con NET y uno con SSJ en quienes se utilizó inmunoglobulina con resultados exitosos. Además hacemos una revisión de la evolución de 13 pacientes con NET y SSJ en los últimos 10 años en el Hospital Infantil de México en quienes se utilizó tratamiento convencional.

Palabras clave:

Necrosis epidérmica tóxica. Síndrome de Stevens-Johnson. Inmunoglobulina intravenosa.

USE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN IN TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS AND STEVENS-JOHNSON SYNDROME

Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are described as variants of the same disease with distinct severity and constitute the most frequent cutaneous reactions in children, causing considerable morbidity. Several reports support the use of intravenous immunoglobulin therapy in these entities. We report the cases of two patients, one with toxic epidermal necrolysis and the other with Stevens-Johnson syndrome, in whom immunoglobulin treatment was successfully used. We also reviewed the outcomes of 13 patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the previous 10 years in the Hospital Infantil de Mexico, in whom conventional treatment was used.

Key words:

Toxic epidermal necrolysis. Stevens-Johnson syndrome. Intravenous immunoglobulin.

INTRODUCCIÓN

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) para muchos autores constituyen la misma enfermedad con diferentes estadios de severidad, de modo que se ha propuesto su unificación bajo el término de necrosis epidérmica aguda diseminada o necrólisis exantemática¹. Se presentan como las reacciones cutáneas más graves en pediatría con una morbilidad y mortalidad considerables siendo hasta en un 30% en la NET². La incidencia global en Estados Unidos se estima entre 1,5 y 2 casos por millón por año en la población general³. Se considera que puede ocurrir en todos los grupos de edades y afecta a todas las razas, aunque la edad media de presentación para la NET se encuentra entre 46 y 63 años, y alrededor de 25 años para el SSJ⁴. Varios factores etiológicos han sido implicados principalmente agentes infecciosos, fármacos, enfermedades sistémicas, agentes físicos y alimentos, dentro de éstos los fármacos son los más comunes⁵. Aunque la patogenia de ambas entidades (SSJ-NET) aún no es totalmente comprendida, se acepta que reacciones inmunológicas a antígenos extraños intervienen en el desarrollo de la enfermedad con un mecanismo final de apoptosis de los queratinocitos⁶. El tratamiento convencional consiste en cuidados de soporte y tratamiento de las complicaciones. Aunque se menciona el uso de esteroides, éstos no han mostrado eficacia en todos los estudios, por el contrario hay comunicaciones de incremento en la predisposición a infecciones así como en la morbilidad y mortalidad^{7,8}. Considerando la base inmunológica del SSJ-NET se ha propuesto el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) como parte del tratamiento y en la población pediátrica particularmente se presentan varios estudios con resultados exitosos⁹. Nosotros presentamos el caso de un pa-

Correspondencia: Dra. I. Kühn-Córdova.
Ixtlan N 25 Interior 3 Col. Roma Sur, Del Cuauhtemoc. México DF. 06760
Correo electrónico: ikuhnc@hotmail.com

Recibido en julio de 2006.
Aceptado para su publicación en octubre de 2006.



Figura 1. Signo de Nikolsky positivo.



Figura 2. Después del tratamiento con IGIV (1 semana).

ciente con NET en el que se usó IGIV con éxito y con el objeto de establecer comparación hacemos una revisión de los pacientes con NET y SSJ tratados convencionalmente en los últimos 10 años (1995-2005) en el Hospital Infantil de México.

COMUNICACIÓN DE CASOS

Caso 1

Niña de 7 años de edad, inicia con cefalea, disuria, malestar general, fiebre, recibe tratamiento con paracetamol y metamizol, 24 h después presenta dermatosis de inicio en cara con pápulas eritematosas, vesículas con tendencia a confluir y flictenas, es valorada por el médico que diagnostica varicela, recibe tratamiento con metamizol y ribavirina, presenta progresión de lesiones ampollas en el tronco, genitales y extremidades, fiebre persistente, odinofagia y vómito en dos ocasiones. Ingresa 3 días después del inicio de las lesiones dérmicas en el Hospital Infantil de México. A su ingreso fascies dolorosa, frecuencia cardíaca 130 lat./min, frecuencia respiratoria 25 resp./min, presión arterial 110/80 mmHg, temperatura 37,8 °C, conjuntivas eritematosas, blefaritis, secreción purulenta, mucosa oral con lesiones abrasivas, huellas de sangrado, queilitis, piel con lesiones papuloeritematosas, ampollas y flictenas, predominantes en cara, cuello, tórax y genitales, abdomen y extremidades con menor afectación. Signo de Nikolsky positivo (fig. 1). Se comunicó biometría hemática con plaquetopenia (127.000), resto de laboratorios normales. Se diagnosticó SSJ, se suspendió medicación previa, inició soluciones intravenosas, clorfe-

niramina, pasta secante (cold cream, óxido de cinc, vioformo, aceite de almendras dulces), dicloxacilina 100 mg/kg/día, cloranfenicol oftálmico, metilcelulosa y enjuagues bucales. A las 24 h de ingreso se recalcula la superficie corporal afectada en 60 %, por definición se considera NET. Es valorada por oftalmología quien inicia tobramicina oftálmica.

Evoluciona febril, taquicárdica, taquipneica, se consideró en respuesta inflamatoria sistémica, 2 días después de su ingreso se inicia IGIV 1 g/kg/dosis se completan 4 dosis, con mejoría de la condición sistémica en las primeras 24 h, disminución de FC, FR y temperatura, no se observa mejoría en las lesiones dérmicas. Posterior a cuarta aplicación continúa con lesiones ampollas algunas a tensión, se incide en las mismas con aguja pequeña estéril permitiendo la salida de líquido seroso, se deja cubierta la piel por epidermis de la flictena. Presenta mejoría posterior con epitelización de lesiones y descamación de epidermis, repitelización hasta en el 70 % de lesiones al día 7 después de inicio de IGIV (fig. 2). Por persistencia de flictena en sitio de infiltración de venoclisis en extremidad inferior que limitaba la deambulacion se difiere egreso hasta día 14 de hospitalización. No hubo complicaciones. Se recibió resultado de anticuerpos anti-*Mycoplasma pneumoniae* positivo. Al seguimiento 2 semanas después se encontró áreas de hipopigmentación en piel afectada (fig. 3).

Caso 2

Niño de 5 años de edad tratado con carbamazepina por trastorno de déficit de atención (TDA), acude 3 semanas

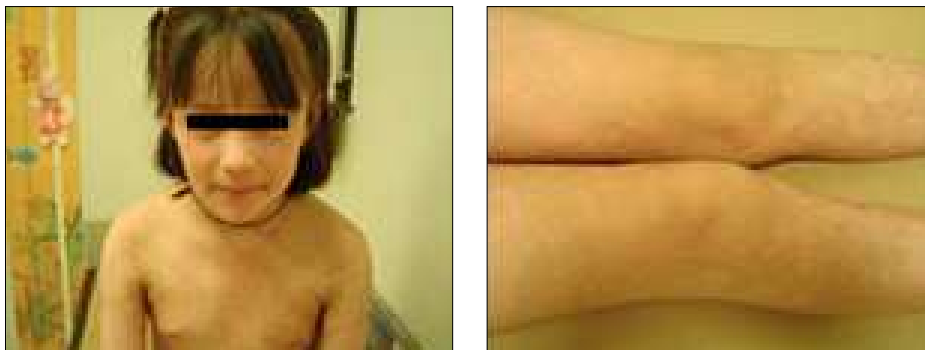


Figura 3. Después del tratamiento con 76IV (2 semanas).

después al Hospital Infantil de México con malestar general, fiebre y erupción de inicio en cara y progresión a tronco de tipo maculopapular, pruriginosa de 2 días de evolución. Al examen físico con signos vitales normales, irritable a la exploración, hiperemia conjuntival, mucosa oral eritematosa, con lesiones abrasiva y hemorrágica de la misma, piel con lesiones eritematosa maculopapular, confluentes en imagen de “tiro al blanco” desde la cara hasta la cicatriz umbilical, con poca distribución en genitales y extremidades. Se realizó diagnóstico clínico de SSJ inducido por medicamentos, se inició tratamiento sintomático e IGIV 1 g/kg/día. Después de 2 dosis el niño se encontró afebril con gran mejoría de sus lesiones dérmicas. Se egresó el día 4. Todos los exámenes de laboratorio fueron normales.

Se revisaron además los expedientes de pacientes con diagnóstico de SSJ/NET que fueron diagnosticados de 1995 a 2005 en el Hospital Infantil de México (13 pacientes). El diagnóstico fue realizado en forma clínica por el Servicio de Dermatología Pediátrica. En cada paciente se midieron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes de infección y fármacos recibidos como probable causa, enfermedad previa, signos y síntomas, estudios histológicos (en caso de contar con ello), tratamiento, evolución, complicaciones y secuelas.

RESULTADOS

La tabla 1 resume los resultados de los 13 pacientes del estudio retrospectivo y de los casos comunicados. De los 15 pacientes 11 (73,3%) tuvieron SSJ, tres (20%) NET y uno (6,6%) SSJ/NET, de estos seis (40%) correspondieron al sexo femenino y ocho (60%) al sexo masculino. El promedio de edad en nuestro estudio fue de 5,2 años (rango de 9 meses a 10 años). Los medicamentos fueron la primera causa desencadenante en 13 pacientes (86,6%) dentro de los cuales correspondieron a anticonvulsivos 7 casos (53,8%) (2 por fenitoína, 3 por carbamazepina y 2 por lamotrigina); antibióticos 5 casos (38,4%) (4 por trimetoprima-sulfametoxazol y uno por penicilina) y un caso (7,6%) a analgésico (metamizol), se identificó agente infeccioso únicamente en tres de los casos (23%)

con administración de medicamentos, no logrando delimitar si la causa estaba relacionada al medicamento o a la infección; en 2 casos (13,3%) la causa fue desconocida.

Del total estudiado 7 casos (46,6%) correspondieron a niños previamente sanos, 5 casos (33,3%) con enfermedad neurológica (4 epilepsia sintomática, uno crisis mioclónica y uno TDA) y 2 casos (13,3%) con enfermedades hematooncológicas. Los signos y síntomas que predominaron fueron fiebre, conjuntivitis purulenta, lesiones orales y la dermatosis característica en todos los casos. Se realizaron 2 biopsias de piel, uno en un caso de NET y otro en un caso de SSJ comunicándose epidermis despreñida por necrosis extensa de la basal con apoptosis de queratinocitos que confirmaron diagnóstico. En el estudio retrospectivo el tratamiento utilizado en todos los casos incluyó aislamiento, soluciones parenterales a requerimientos altos, tratamiento tópico con pasta secante (óxido de cinc 10 g, glicerina 20 ml, talco 40 g, agua 100 ml), antibiótico oftálmico y sistémico. Se utilizaron antihistamínicos tales como clorfeniramina, ceftrizina y aseos bucales con solución a base de difenhidramina, xilocaína, subsalicilato de bismuto. El promedio de hospitalización fue de 15 días (rango de 4 a 29 días) excluyendo a los 2 pacientes que fallecieron con enfermedades hematooncológicas con SSJ y NET los pacientes del reporte del caso. En uno de los casos de NET se utilizó aseo quirúrgico y en otro de SSJ se utilizó hidrocortisona 10 mg/kg/dosis única. Dentro de las complicaciones en el estudio retrospectivo las más frecuentes fueron las infecciosas encontradas en 6 casos (40%) de los cuales correspondieron 5 casos (83,3%) a sepsis, choque séptico y uno (16,6%) a celulitis por *Pseudomonas aeruginosa*. Del total, 4 casos (28,5%) ameritaron tratamiento en terapia intensiva. Las secuelas a largo plazo incluyeron un caso de simbléfaron de ojo izquierdo y 3 casos de dermatosis caracterizada por hipopigmentación. La mortalidad global fue de 13,3% (2 casos: uno de SSJ y uno de NET) y se produjo en los pacientes que tenían enfermedad hematooncológica de base ambos con un recuento de leucocitos menor a 800 secundaria a complicaciones sistémicas sin poder atribuir al SSJ o NET como causa directa de muerte.

TABLA 1. Pacientes con SSJ y NET: experiencia en 10 años y casos tratados con IGIV

Caso (año)	Edad (años)	Enfermedad previa	Diagnóstico	Causa	Tratamiento (días)	Complicaciones
1 (1996)	5	Sano	NET *	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMX)	Sintomático (27) + terapia intensiva Aseo quirúrgico	Choque séptico
2 (1997)	7	Sano	SSJ	Fenitoína	Sintomático (11)	Sepsis
3 (1997)	5	Linfoma Hodgkin + neutropenia y fiebre	NET	Desconocida	Sintomático (15) + terapia intensiva	Choque séptico Muerte
4 (1997)	9/12	Pancitopenia en estudio	SSJ	TMP-SMX	Sintomático (1) + terapia intensiva	Sepsis Fallo multiorgánico Muerte
5 (1998)	2	Epilepsia sintomática	SSJ*	Lamotrigina Virus herpes simple	Sintomático (29) + terapia intensiva	Sepsis Síndrome de dificultad respiratoria Insuficiencia renal aguda
6 (1999)	1	Epilepsia sintomática	SSJ	Carbamazepina	Sintomático (17)	Ninguna
7 (2000)	8	Sano	SSJ	Dicloxacilina Lincomicina IgM <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (+)	Sintomático (4)	Ninguna
8 (2001)	5	Epilepsia sintomática	SSJ	Fenitoína	Sintomático (16)	Celulitis por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
9 (2001)	10	Sano	SSJ/NET	Desconocido	Sintomático (7) + hidrocortisona 10 mg/kg/dosis DU	Ninguna
10 (2001)	2	Sano	SSJ	TMP-SMX	Sintomático (6)	Ninguna
11 (2001)	8	Sano	SSJ	TMP-SMX	Sintomático (12)	Ninguna
12 (2002)	5	Crisis mioclónicas	SSJ	Carbamazepina	Sintomática (8)	Ninguna
13 (2002)	9	Epilepsia sintomática	SSJ	Lamotrigina	Sintomático (28)	Simbléfaron ojo izquierdo
14 (2005)	7	Sano	NET	Metamizol IgM <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (+)	Sintomático (14) + inmunoglobulina 1 g/kg/dosis 4 dosis	Ninguna
15 (2005)	5	TDA	SSJ	Carbamazepina	Sintomático (4) + IGIV 1 g/kg/dosis 2 dosis	Ninguna

NET: necrosis epidérmica tóxica; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson; IVIG: inmunoglobulina intravenosa; TDA: trastorno por déficit de atención; DU: dosis única.

El paciente de la comunicación de caso con NET presentó mejoría posterior a la administración de IGIV 1 g/kg/dosis dentro de las primeras 24 h posteriores al inicio con resolución de la respuesta inflamatoria, las lesiones dérmicas no se resolvieron tan rápido como se esperaba, hubo mejoría al incidir sobre las lesiones ampollosas a tensión sin desprender la epidermis. La reepitelización en más del 70% de las lesiones se obtuvo al séptimo día después del inicio de IGIV. No hubo complicaciones. En el seguimiento se comunicaron alteraciones en la pigmentación. El paciente con SSJ tuvo mejoría de

la condición cutánea al segundo día de tratamiento, no presentó complicaciones ni secuelas.

DISCUSIÓN

El SSJ y la NET parecen ser variantes de la misma enfermedad con diferente severidad⁴. Considerando que el área de superficie corporal afectada tiene implicación pronóstica, se le utilizó para la clasificación, así tenemos que corresponde a SSJ si el área de superficie corporal es menor al 10% y a NET si es mayor al 30%, los casos con superficie corporal afectada entre 10 y 30% se consi-

deran como superposición SSJ-NET¹⁰. El cuadro clínico es indistinguible en ambas condiciones aunque la afección extensa de la piel sin compromiso de mucosas es más característica de NET⁵, comprende un período prodrómico con malestar, fiebre, odinofagia, cefalea, rinorrea, tos, seguido de aparición súbita de lesiones cutáneas eritematosas maculopapulares con rápida evolución a formación de flictenas por desprendimiento de la epidermis de la piel, aunque se describen lesiones en forma de “tiro al blanco” características en el SSJ. La afección de membranas mucosas se presenta entre 92 a 100%, con afección a nivel conjuntival, bucal y afectación sistémica gastrointestinal, laringotraqueal y genitourinaria cuya presentación varía entre 8 y 61,5%, lo que coincide con nuestra serie⁴. Al examen físico puede encontrarse el signo de Nikolsky que corresponde al desprendimiento de la piel con ligera presión o roce.

En el estudio realizado la edad de presentación (5,2) fue menor con respecto a la referida en otras series incluyendo la comunicada en población mexicana^{9,11}, hubo discreto predominio en sexo masculino que coincide con algunas series de casos. La etiología no difirió de lo comunicado, siendo los anticonvulsivos responsables de la mitad de los casos por fármacos⁹. En cuanto al tratamiento aceptado universalmente tenemos que es de soporte y comprende tratamiento sintomático y de las complicaciones que se presentan, en caso de NET se recomienda realizarlo en unidades de cuidados intensivos o centros de atención de quemados^{12,13}. Dentro de las medidas iniciales tenemos el retiro del agente que se sospecha y para el tratamiento sintomático se incluyen reposición de líquidos adecuada en base al área de superficie afectada, administración de antibióticos tópicos (evitando sulfadiazina argéntica) y en caso de sospecha de infección antibióticos intravenosos con cobertura para *Staphylococcus aureus* y gramnegativos de la flora digestiva, apoyo nutricional y control de la temperatura. El cuidado de la piel es fundamental, algunos autores recomiendan la desbridamiento quirúrgico extenso para eliminar la piel necrótica, seguido de la aplicación de gasas vaselinadas, hidrogeles, xenoinjertos porcinos, aloinjertos cutáneos criopreservados o análogos de colágeno^{13,14}. Otras áreas de cuidado son los ojos y las mucosas usualmente tratadas en forma tópica con colirio antiséptico-antibiótico y uso de solución con clorhexidina para la cavidad oral.

En nuestro estudio se aplicaron las medidas generales de tratamiento que se comunican en la literatura especializada, en uno de los pacientes se utilizó esteroide sin incremento de la morbimortalidad tal como se ha comunicado en otros estudios^{7,8}, y en un paciente con NET se utilizó aseo quirúrgico con desbridación de la piel similar al tratamiento del paciente quemado como se describe en varios estudios con éxito, aunque la estancia hospitalaria fue prolongada y el paciente requirió de unidad de cuidados intensivos^{13,14}. Los demás pacientes se maneja-

ron con tratamiento sustitutivo ya mencionado que coincide con lo comunicad en la literatura médica.

El mecanismo patogénico del SSJ/NET es poco conocido, sin embargo, varios estudios han demostrado que pudiera corresponder a un proceso inmunológico que lleva a apoptosis de los queratinocitos de la piel^{6,15}. Además se ha encontrado en epidermis de pacientes enfermos macrófagos y linfocitos CD8+, y en pacientes con reacciones cutáneas a fármacos se han aislado clones de CD8+ que reaccionan al fármaco desencadenante, por lo que se piensa que la epidermis puede sufrir una reacción citotóxica en donde el fármaco que ocasionó la reacción o alguno de sus metabolitos se une a la membrana de los queratinocitos convirtiéndolos en blanco de ataque celular¹⁶. Considerando esto se propuso el uso de IGIV y es en 1992 cuando se utiliza por primera vez en una niña con SSJ¹⁷. Posteriormente en un estudio realizado por Viard et al¹⁸ se explica el mecanismo inmunológico que llevaría a la muerte celular programada, a través de un receptor Fas (CD95) que en condiciones normales expresan los queratinocitos de la piel, el cual es un receptor de transmembrana que al unirse al ligando de Fas (LFas) desencadena la apoptosis celular. El LFas es una proteína de membrana que en condiciones normales se encuentra en cantidades muy bajas y que *in vitro* se ha demostrado en los pacientes con NET en mayores cantidades en los queratinocitos, probablemente su incremento es inducido por el fármaco desencadenante. La IGIV actúa a nivel del receptor de Fas bloqueando de este modo su unión con el LFas e impidiendo la apoptosis de los queratinocitos. Por otro lado la IGIV posee otros efectos adicionales que apoyarían su utilización en SSJ y NET, ya que puede disminuir las complicaciones infecciosas por sus propiedades antiinfecciosas, así como disminuye la pérdida de fluidos a través de la piel denudada, y posee efectos inmunomoduladores que contribuyen a beneficios en el tratamiento^{18,19}. Metry et al⁹ publicaron 7 casos en los que se utiliza IGIV con éxito y realizan una revisión de la literatura especializada con respecto al uso de IGIV para SSJ y NET. Comunican que las mejores respuestas se obtuvieron con dosis de 0,5-1,0 g/kg/día administrado en 3-4 días con resultados dentro de los primeros 2 a 3 días después del inicio, en cuanto al uso concomitante de esteroides se determinó que prolonga el tiempo de respuesta con respecto al uso de IGIV sola.

En el estudio realizado vemos que con el uso de la IGIV se produjo mejoría evidente de la condición sistémica, no se produjeron complicaciones infecciosas ni sistémicas y el período de reepitelización se logró a la semana de iniciado el tratamiento. Si establecemos comparación con los casos comunicados con el manejo convencional tenemos que ofrece ventajas con respecto al número de días de hospitalización y desarrollo de complicaciones sobre todo en los pacientes con NET, sin necesidad de desbridamiento de la piel. Los resultados fa-

vorables concuerdan con otras comunicaciones de casos presentados. El tratamiento con IGIV parece ser de utilidad en pacientes con SSJ y NET, la dosis usada de 1 g/kg/dosis administrada en 3-4 días es efectiva y segura. Sin embargo hace falta aún el desarrollo de un estudio prospectivo multicéntrico controlado aleatorizado para demostrar su eficacia y establecer comparación con otros tipos de tratamiento. La limitante tal como se describe en casos previos en nuestra población constituye el coste, pese a esto vale la pena valorar la relación coste-beneficio considerando los días de estancia hospitalaria y la morbilidad presentada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lyell A. Requiem for toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 1990;122:837-8.
2. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998;351:1417-20.
3. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331:1272-85.
4. Letko E, Papaliodis DN, Papaliodis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:419-36.
5. Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol*. 1997;24:726-9.
6. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 1996;134:710-4.
7. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg*. 1986;204:503-12.
8. Esterly NB. Corticosteroids for erythema multiforme? *Pediatr Dermatol*. 1989;6:229-50.
9. Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Seven cases and review of the literature. *Pediatrics*. 2003;112:1430-6.
10. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993;129:92-6.
11. Sotelo-Cruz N, Hurtado-Valenzuela J, Rascón-Alcantar A. Síndrome de Stevens-Johnson. Informe de 7 casos. *Bol med Hosp Infant Mex*. 2005;62:25-32.
12. Taylor JA, Grube B, Heimbach DM, Bergman AB. Toxic epidermal necrolysis A comprehensive approach. Multidisciplinary management in a burn center. *Clin Pediatr*. 1989;28:404-7.
13. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF, Wolf SE, Herndon DN. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2001;108:1162-8.
14. Adzick NS, Kim SH, Bondoc CC, Quinby WC, Remensnyder JP. Management of toxic epidermal necrolysis in a patient burn center. *Am J Dis Child*. 1985;139:499-502.
15. Villada G, Roujeau J-C, Clérico T, Bourgault I, Revuz J. Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol*. 1992;128:50-3.
16. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4 + and CD8 + cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol*. 1995;155:462-72.
17. Amato GM, Travia A, Ziino O. The use of intravenous high-dose immunoglobulins (IVIG) in a case of Stevens-Johnson syndrome. *Pediatr Med Chir*. 1992;14:555-6.
18. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282:490-3.
19. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory disease with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*. 2001;345:747-55.
20. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, et al. Toxic epidermal necrolysis-intravenous immunoglobulin. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: Multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol*. 2003;139:26-32.