

İlaçlara Bağlı Stevens-Johnson Sendromu

Drugs Induced Stevens-Johnson Syndrome

Elif ÖNDER¹

Hülya ALBAYRAK²

Zehra GÜRLEVİK²

Yusuf AYDIN¹

ÖZET

Stevens Johnson Sendromu (SJS) sıklıkla ilaçlara bağlı olarak gelişen nadir fakat hayatı tehdit edebilen mukokutanöz bir cilt reaksiyonudur. Her yaşta ortaya çıkabilmekle birlikte en sık 2-4. dekatlarda görülür. Mukokutanöz lezyonlar, sebep olan ilacın alınmasını takiben 1-14 günlük döneminin ardından ortaya çıkar. Gövde ve yüzde başlayan eritematöz makülopapüler döküntüler hızla tüm vücuda yayılır. Tedavisinde ilk basamak, sebep olan ilacın kesilmesi ve destek tedavisidir. Günümüzde altta yatan sitotoksik ve immünolojik mekanizmaların daha iyi anlaşılması yeni tedavi yaklaşımlarının ortaya çıkmasını ve mortalitenin azalmasını sağlamıştır. Bu yazıda ilaçlara bağlı olarak gelişen SJS hakkında kısa bir derleme sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Stevens Johnson Sendromu, İlaçlar.

ABSTRACT

Stevens Johnson Syndrome (SJS) is a life threatening mucocutaneous skin disease that mostly developed after using some drug. SJS mostly appear between 2-4th decades. Mucocutaneous lesions were seen between 1-14 days of drug intake. And these lesions spread diffusely all around the body. First treatment choice is the stopping of drug that cause SJS and giving supporting treatment. After understanding of underlying cytotoxic and immunological mechanism of SJS, new treatment approaches were developed and mortality of disease was reduced. We herein report a short review of drug induced SJS and its treatment.

Key words: Stevens Johnson Syndrome, Drugs.

GİRİŞ

Stevens Johnson Sendromu (SJS) nadir görülen fakat hayatı tehdit eden mukokutanöz bir hastalıktır (1). İlk kez 1922 yılında Steven ve Johnson isimli iki Amerikan doktor tarafından iki çocuk olguda akut pürülan konjonktivit, ciddi stomatit ve eritema multiforme benzeri deri lezyonları ile tanımlanmıştır (2). Sıklıkla ilaçlara bağlı olarak gelişen, yaygın epidermal nekroz ve keratinosit apoptozisine bağlı mukozal tutulumla karakterizedir (3).

ETİYOLOJİ

SJS etyolojisinde enfeksiyonlar, maligniteler, kollajen doku hastalıkları gibi çok çeşitli faktörler olmasına rağmen en sık neden ilaçlardır (4). Yüzden fazla ilaç SJS ile ilişkili olmakla birlikte en sık suçlanan ilaçlar antibiyotikler, nonsteroid antiinflamatuvarlar (NSAİİ) ve antikonvülzanlardır (5). Antibiyotikler arasında sülfonamidler başta olmak üzere, aminopenisilinler, kinolonlar, sefalosporinler, tetrasiklinler ve imidazol grubu antifungaller yer almaktadır (6). Son yapılan çalışmalarda SJS tanısı konan hastaların %64'ünde ilaç kullanım hikayesi saptanırken, 1/3'ünde altta yatan bir neden saptanamamıştır (3). SJS'nin ikinci en sık sebebi enfeksiyonlardır. Enfeksiyon etkenleri arasında en sık saptanan patojen *Mycoplasma pneumoniae*'dir (7,8). Ayrıca akciğerin skuamöz hücreli karsinomu, Hodgkin lenfoma, bazı lösemi türleri ve nadir olarak aşılardan ve kimyasal maruziyet sonrası da SJS gelişebileceği gösterilmiştir (9,10).

EPİDEMİYOLOJİ

SJS'nin insidansı 1-7/1000000'dır. Her iki cinsiyette görülmekle birlikte kadın erkek oranı 1:1.5'dir (11). Yavaş asetilleyiçi genotipe sahip olan, immün

¹ Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. Düzce,

² Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji AD. Düzce

Submitted/Başvuru tarihi:
30. 06. 2009
Accepted/Kabul tarihi:
17. 12. 2009
Registration/Kayıt no:
09 06 43

Corresponding Address /Yazışma Adresi:

Dr. Elif Önder
Huzur Sitesi D2 Blok Daire:4
Konuralp Duzce

Tel:+903805413011
Faks: +903805421387

elifonder61@yahoo.com

yetmezliği olan (AIDS, lenfoma), otoimmün hastalığı olan, beyin tümörü nedeniyle radyoterapi ve antikonvülzan tedavi alan hastalarda risk yüksektir (12). Vakaların yaklaşık %5-15'i fatal seyredir (11).

PATOGENEZ

SJS'nun gelişmesine neden olan moleküler ve hücresele olaylar henüz tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte hem immünolojik hem de immünolojik olmayan mekanizmaların SJS gelişmesine neden olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (13). Günümüzde apoptozis ile ilişkili bir hücre yüzey antijeni olan Fas antijeni (CD95) tarafından başlatılan immün mekanizmaların SJS'ye neden olduğu ortaya çıkarılmıştır. Fas antijenin (özellikle ilaçlar tarafından) aktive olması yaygın keratinosit apoptozisine ve epitel nekrozusuna sebep olur (14,15). Fas sinyal kaskadına ek olarak tümör nekrotizan faktör α (TNF α), interferon gamma (IFN γ), interlökin (IL) 18 gibi sitokinlerin apoptoziste etkili olduğu ayrıca deri lezyonlarının ortaya çıkmasından ve bazı semptomlardan bu sitokinlerin sorumlu olduğu gösterilmiştir. Lezyonların histopatolojik incelemesinde ve bül sıvılarında TNF α , IFN γ , IL10, IL18 seviyelerinin yüksek olduğu saptanmıştır (16).

Genetik faktörler de SJS gelişmesinde önemli rol oynarlar. Özellikle yavaş asetilasyon hızı olan hastalarda azoller, proteaz inhibitörleri, selektif serotonin reuptake inhibitörleri ve kinolon kullanımı sonrasında SJS gelişme riski artmıştır (17,18). Asetilasyon hızının yavaş olması reaktif metabolitlerin birikmesine ve böylece epidermise karşı hücre ilişkili sitotoksik reaksiyona ve keratinosit apoptozisine sebep olur (19). Human lökosit antijen (HLA) B1502 alleleline sahip bazı etnik gruplarda (Asya-Çinlilerde) karbamazepine bağlı, HLA B1501 alleli olanlarda ise allopurinole bağlı SJS gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (20,21). Ayrıca HLA DQB1 0601 alleleline sahip olanlarda oküler komplikasyonların gelişme riski artmıştır (22).

KLİNİK BULGULAR

SJS'da ateş, öksürük, miyalji, artralji ve kırgınlığı içeren 1-14 günlük prodrom fazının ardından hızla tüm vücuda yayılan deri döküntüleri ortaya çıkar (23). SJS'nin karakteristik deri lezyonları başta gövde ve yüzde olmak üzere düzensiz atipik hedef tarzı lezyonlar ve merkezi nekrotik diffüz purpurik maküllerdir. Bazal tabaka ve stratum spongiosumdaki hücre ölümleri sonucu dermoepidermal bileşkede ayrışma ve bunu takiben bül oluşumu görülür. Bu bülün lateral kısmına uygulanan hafif bir basınçla nekrotik epidermiste soyulma olur. Buna (+) Nikolsky

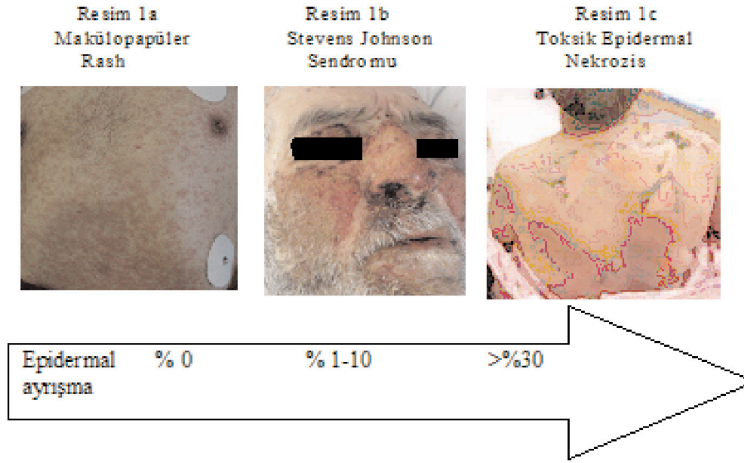
bulgusu denir (5). Hastaların yaklaşık %90'ında müköz membranlar tutulur. Eritematöz, ağrılı erozyonlar en sık ağız mukozasında görülmekle birlikte göz, genitouriner sistem, gastrointestinal sistem ve respiratuar sistemde sık olarak etkilenir (24). Hastaların yaklaşık %60'ında göz tutulumu mevcuttur. Göz bulguları akut konjonktivitten korneal ülserasyon ve körlüğe kadar değişir (25). SJS'de, epidermal ayrışma toplam vücut yüzey alanının (TVYA) %10'undan az iken toksik epidermal nekrozis (TEN)'de %30'dan fazladır (Resim 1). Epidermal ayrışma %10-30 arasında olan hastalar ise SJS-TEN overlap olarak adlandırılırlar (26). Bastuji-Garin ve arkadaşları hastalığın mortalitesini gösteren ve 7 bağımsız risk faktöründen oluşan SCORTEN olarak adlandırılan skorumu sistemini oluşturmuşlardır. Toplam skor 0 ile 7 arasındadır, skoru 0 veya 1 olanlarda mortalite riski %3,2 iken, skor 5'in üzerinde olduğunda bu oran %95'e çıkmaktadır (Tablo 1) (3).

AYIRICI TANI

SJS'nin tanısı genellikle anamnez ve fizik muayene bulgularıyla klinik olarak konur. Bununla birlikte tanı histopatolojik olarak doğrulanabilir. Histopatolojik olarak, yaygın keratinosit apoptozisi ve tüm epidermis katlarında nekroz ve ayrılma, immünhistokimyasal boyamalarda epidermiste CD8+ T lenfosit hakimiyeti görülür (27). Ayırıcı tanıda EMM (eritema multiforme major), Herpes Simpleks virüs ile ilişkili eritema multiforme, akut generalize ekzantematöz püstülozis, 2. derece yanıklar, jeneralize fiks büllöz ilaç erüpsiyonları, stafilakoksik haşlanmış deri sendromu, ödematöz eritrodermi, paraneoplastik pemfigus, eksofoliyatif dermatit, toksik şok sendromu, akut graft versus host hastalığı, fiziksel ve kimyasal yaralanmalar gibi deri reaksiyonları yer alır (28).

İLAÇLA İLİŞKİLİ SJS

SJS'nin en sık sebebi ilaç kullanımudur (29). İlaçlar ile SJS gelişmesi arasında çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Bunlar arasında en önemlisi ilaçlar tarafından apoptozisten sorumlu Fas antijeninin aktive edilmesidir. Ayrıca yavaş asetilleyici aktivitesi olanlarda ilaç metabolizmasındaki yavaşlamaya bağlı olarak reaktif metabolitlerin temizlenmesinde azalma olur. Buna bağlı olarak epidermise karşı hücre ilişkili sitotoksikite oluşur (11). Yüzden fazla ilaç SJS gelişimiyle ilişkilidir. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar olmasına rağmen en sık sorumlu ajanlar antibiyotikler, antikonvülzanlar ve NSAİİ'dir. Roujeau ve arkadaşlarının 1995 yılında yaptıkları çalışmada ilaçlar arasında en sık sülfonamidlerin SJS'na neden olduğunu saptamışlardır (30). Sharma VK ve arkadaşları 6 yıl boyunca 500 hastada ilaç



Resim 1a-b-c: SJS/TEN'de cilt lezyonları ve epidermal ayrışma (Resim 1c: 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' den uyarlanmıştır).

Tablo 1. SJS/TEN için mortaliteyi gösteren skorlama sistemi (SCORTEN)

Klinik-Biyolojik Parametreler			Skor	Mortalite %
Yaş>40	Evet = 1	Hayır = 0	0-1	%3.2
Malignite	Evet = 1	Hayır = 0	2	%12.1
Taşikardi (>120)	Evet = 1	Hayır = 0	3	%35.3
Başlangıçta TVYA>%10	Evet = 1	Hayır = 0	4	%58.3
Serum üre değeri >10mmol/l	Evet = 1	Hayır = 0	≥5	90%
Serum glukoz değeri > 14 mmol/l	Evet = 1	Hayır = 0		
Serum bikarbonat değeri < 20 mmol/l	Evet = 1	Hayır = 0		

Tablo 2. İlaçlara bağlı olarak gelişen SJS-TEN vakaları ile yapılmış önemli çalışmalar

	Roujeau ve arkadaşları n:245 (%)	Mockenhaupt M ve arkadaşları n:379 (%)	Yemane Y. ve arkadaşlarının n:52 (%)	Sharma VK ve arkadaşları n:30 (%)
İlaçlar				
Antibiyotikler	28.4	16.8	21.50	33.33
Sülfonamidler	11	5.6	1.07	3.50
Aminopenisilinler	5.13	2.7	3.22	5.26
Kinolonlar	3.8	1.9	-	1.75
Sefalosporinler	4.8	2.9	11.82	8.77
Makrolitler	1.7	2.7	-	1.75
Tetrasiklinler	1.7	1	1.07	
Diğer	-	-	4.30	12.28
Antifungaller	1.7	0.1	-	-
Antikonvülzanlar	20.2	10.5	22.58	35.08
Fenobarbital	9.5	3	-	3.50
Karbamazepin	4.4	4.7	-	10.5
Fenitoin	2.7	2.8	-	15.78
Valproik asit	3.4	-	-	3.50
Diğer	-	-	-	1.75
NSAİİ	5.1	1.6	16.12	14.03
Salisilatlar	10.9	7	-	-
Asetaminofen	16.4	13.3	-	10.52
Allopurinol	4.4	10	5.37	-
Nevparine	-	3.1	-	-
Diğer	12.9	50.9	34.40	7.01

reaksiyonlarını incelemişler ve SJS'ye en sık antikonvülzanların (özellikle fenitoin ve karbamazepin) neden olduğunu tespit etmişlerdir (31). EuroSCAR çalışmasında SJS'ye en sık allopurinolün sebep olduğu bulunmuştur. Allopurinol özellikle 200 mg/gün ve üzerindeki dozlarda SJS'ye daha sık neden olmaktadır. Allopurinolden sonra karbamazepin, kotrimaksazol, neviparin, fenobarbital, fenitoin ve lamotrijin sık görülen diğer ajanlardır. Ayrıca bu çalışmada günümüzde sık olarak kullanılan pantoprazol, antihiperlipidemik statinler, diüretikler ve antidiyabetikler de değerlendirilmeye alınmış fakat SJS gelişimi ile ilgili herhangi bir risk saptanmamıştır. Fakat insan immünyetmezlik virus (HIV)'lü hastalarda kullanılan neviparine bağlı SJS gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (32). Yemane Y. ve arkadaşları 2000–2006 yılları arasında Japonya'da SJS ve TEN gelişen hastaları incelemişlerdir. Hem SJS hem de TEN' e en sık neden olan ilaçların antibiyotikler, antikonvülzanlar, NSAİİ ve soğuk algınlığı ilaçları olduğunu bulmuşlardır. Bu çalışmada antibiyotikler içerisinde en sık sefalosporinler, antikonvülzanlar içerisinde de en sık karbamazepine bağlı SJS gelişmiştir (33) (Tablo 2).

TEDAVİ

SJS için spesifik bir tedavi yoktur. Hastalık tanısının hızla konması, sebep olan ilacın erken dönemde kesilmesi ve destek tedavisi, tedavinin temelini oluşturmaktadır. Destek tedavisini, sıvı ve elektrolit replasmanı, beslenme desteği, yara bakımı ve mortalitenin en önemli sebebi olan sepsisi önlemek oluşturur (34). SJS'nin temelinde immünolojik ve sitotoksik mekanizmaların yer alması nedeniyle antiinflamatuvar, immünsupresif ve immünmodülatör ajanlar tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bu ajanlar arasında sistemik kortikosteroidler, siklosporin, siklofosfamid, talidomid ve intravenöz immünglobulinler (IVIG) yer almaktadır. Günümüzde bu ajanların SJS tedavisindeki etkinliğini gösteren kontrollü klinik çalışmalar bulunmamaktadır (35,36). Medikal tedavilere ek olarak yapılan plazmaferez, ilaçların ve toksik metabolitlerinin dolaşımdan uzaklaştırılması amacıyla kullanılabilmesine rağmen girişimsel bir işlem olması, maliyetinin yüksek olması ve transfüzyonla ilişkili komplikasyonlar nedeniyle günümüzde çok kullanılmamaktadır (37). Medikal tedavide sistemik steroid kullanımı, yara iyileşmesinde gecikme, sekonder enfeksiyon riskinde artış gibi nedenler dolayısıyla hala tartışmalıdır. Bu tedavi ile ilgili kontrollü çalışmalar olmamakla beraber özellikle ilaca bağlı SJS'de erken dönemde kullanılmasının etkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (38). Son yıllarda sık kullanılan diğer bir tedavi şekli de intravenöz immünglobulin

(İVİG)'dir. Yapılan çalışmalarda İVİG'in Fas ilişkili keratinosit apoptozisini inhibe ettiği gösterilmiştir (36). Erken dönemde İVİG kullanılmasının uzun süreli morbidite ve mortaliteyi iyileştirdiği gösterilmiştir. Çeşitli dozlarda kullanılmakla birlikte 1-3 gr/kg/gün 3-5 gün en sık kullanılan dozdur (39). 1998-2006 yılları arasında SJS ve TEN hastalarında İVİG kullanımı ile ilgili 9 çalışma yapılmış bunlardan sadece ikisinde (Bachot ve ark, Brown ve ark) İVİG kullanımının standart tedaviyle karşılaştırıldığında mortaliteyi arttırdığı bulunmuştur (26). 2009 yılında Teo L ve arkadaşlarının yayınladığı 6 vakalık bir seride, hastalar 3g/kg/gün dozunda İVİG tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (40). Temelde yatan sitotoksisiteyi baskılamak amacıyla TNF α inhibitörü infliximab, siklosporin 3–5 mg/kg/gün IV/oral ve siklofosfamid 300 mg/gün dozunda kullanılabilir (41). Medikal tedavi seçeneklerinden sadece talidomidin TNF α 'yı paradoksik olarak artırarak mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir (42).

Sonuç olarak SJS'nin nadir görülen fakat hayati tehdit eden bir hastalık olduğu, günümüzde sık kullandığımız birçok ilaca karşı oluşabilecek immün bir reaksiyon olduğu uygun ve hızlı tedavi ile mortalitenin azaltılabileceği unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR

1. Hussain W, Craven NM: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Clin Med.* 5:555–558, 2005.
2. Stevens AM, Johnson PC: A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child.* 24: 526-533, 1922.
3. 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.* 129:92–96, 1993.
4. Severino G, Chillotti C, De Lisa R, Del Zompo M, Arduo R: Adverse reactions during imatinib and lansoprazole treatment in gastrointestinal stromal tumors. *Ann Pharmacother.* 39:162–164, 2005.
5. Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Autoimmunity Reviews* 7:598–605, 2008.
6. Famularo G, De Simone C, Minisola G: Stevens-Johnson syndrome associated with single high dose of lamotrigine in a patient taking valproate. *Dermatol Online J.* 11:25, 2005.
7. Levy M, Shear NH: Mycoplasma pneumoniae infections and Stevens Johnson syndrome: report of eight cases and review of the literature. *Clin Pediatr.* 30:42–49, 1991.
8. Ravin KA, Rappaport LD, Zuckerbraun NS, Wadowsky RM, Wald ER, Michaels MM: Mycoplasma pneumoniae and atypical Stevens-Johnson syndrome: a case series. *Pediatrics.* 119:1002–1005, 2007
9. Hanno R, Bean SF: Hodgkin's disease with specific bullous lesions. *Am J Dermatopathol.* 2:363–366, 1980.

10. Margolis RJ, Bhan A, Mihm MC Jr, Bernhardt M: Erythema multiforme in a patient with T cell chronic lymphocytic leukemia. *J Am Acad Dermatol.* 14:618–627, 1986.
11. Hazin R, Ibrahim OA, Hazin MI, Kimyai-Asadi A: Stevens-Johnson syndrome: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Ann Medicine.* 40:129-1382008.
12. Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U, Hamouda O, Schöpf E: Incidence of Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch. Dermatol.* 129:1059, 1993.
13. Roujeau JC: Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology.* 209:123–129, 2005.
14. Itoh N, Yonehara S, Ishii A, Yonehara M, Mizushima S, Sameshima M, Hase A, Seto Y, Nagata S: The polypeptide encoded by the cDNA for human cell surface antigen Fas can mediate apoptosis. *Cell.* 66:233–243, 1991.
15. Iwai K, Miyawaki T, Takizawa T, Konno A, Ohta K, Yachie A, Seki H, Taniguchi N: Differential expression of bcl-2 and susceptibility to anti-Fas-mediated cell death in peripheral blood lymphocytes, monocytes, and neutrophils. *Blood.* 84:1201–1208, 1994.
17. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, Boumsell L, Bensussan A, Roujeau JC: Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.* 123:850-855, 2004.
18. Nakajima T, Yamanoshita O, Kamijima M, Kishi R, Ichihara G: Generalized skin reactions in relation to trichloroethylene exposure: a review from the viewpoint of drug-metabolizing enzymes. *J Occup Health.* 45:8–14, 2003.
19. Pirmohamed M: Genetic factors in the predisposition to drug-induced hypersensitivity reactions. *AAPS J.* 8: E20–26, 2006.
20. Nassif A, Bensussan A, Dorothee G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, Boumsell L, Roujeau JC: Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 118:728–733, 2002.
21. Alfirevic A, Jorgensen AL, Williamson PR, Chadwick DW, Park BK, Pirmohamed M: HLA-B locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity. *Pharmacogenomics.* 7:813–818, 2006.
22. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS, Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 102:4134–4139, 2005.
23. Power WJ, Saidman SL, Zhang DS, Vamvakas EC, Merayo-Llaves JM, Kaufman AH, Foster CS: HLA typing in patients with ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome. *Ophthalmology.* 103:1406–1409, 1996.
24. Mukasa Y, Craven N: Management of toxic epidermal necrolysis and related syndromes. *Postgrad Med J.* 84:60–65, 2008.
25. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 94:419-436, 2005.
26. Wall V, Yen MT, Yang MC, Huang AJ, Pflugfelder SC: Management of the late ocular sequelae of Stevens-Johnson syndrome. *Ocul Surf.* 1:192–201, 2003.
27. French LE: Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int.* 55:9-16, 2006.
28. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A: Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child.* 83:347–352, 2000.
29. Fritsch PO, Sidoroff A: Drug-induced Stevens Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Clin Dermatol.* 1:349-360, 2000.
30. Severino G, Chillotti C, De Lisa R, Del Zompo M, Arda R: Adverse reactions during imatinib and lansoprazole treatment in gastrointestinal stromal tumors. *Ann Pharmacother.* 39:162–164, 2005.
32. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, Auquier A, Bastuji-Garin S, Correia O, Locati F: Medication use and the risk of Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 333:1600–1607, 1995.
33. 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.* 74: 238-240, 2008.
34. 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.* 128:35-44, 2008.
35. Yamane Y, Aihara M, Ikezawa Z: Analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan from 2000 to 2006. *Allergol Int.* 56:419-425, 2007.
36. Becker DS: Toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 351:1417–1420, 1998.
37. 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.* 112:1430–1436, 2003.
38. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 282:490–493, 1998.
39. Egan CA, Grant WJ, Morris SE, Saffle JR, Zone JJ: Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 40:458-461, 1999.
40. Patterson R, Dykewicz MS, Gonzalzes A, Gramer LC, Green D, Greenberger PA, McGrath KG, Walker CL: Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. Descriptive and therapeutic controversy. *Chest.* 98:331-336, 1990.
41. Yeung CK, Lam LK, Chan HH: The timing of intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol.* 30:600-622, 2005.
42. Teo L, Tay Y K, Liu T T, Kwok C: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: efficacy of intravenous immunoglobulin and a review of treatment options. *Singapore*

Med J. 50:29-33, 2009.

43. Khalili B, Bahna SL: Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 97:272-280, 2006.
44. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, Maignan M, Schuhmacher MH, Milpied B, Pilorget A, Bocquet H, Brun-Buisson C, Revuz J: Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 352:1586-1589, 1998.