

Scholl solüsyonundaki sitrik aside bağlı gelişen Stevens-Johnson sendromu: Olgu sunumu

Development of Stevens-Johnson syndrome due to citric acid in scholl's solution: case report

Öner ÖZDEMİR¹, Zeynep UNUS¹, Didem KIZMAZ², Ebru ASLAN²

1 Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Allerji ve İmmünoloji Kliniği, Sakarya, Türkiye
Department of Pediatric Allergy and Immunology, Sakarya Training and Research Hospital, Sakarya, Turkey

2 İstanbul Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, İstanbul, Türkiye
Department of Children's Health and Diseases, Istanbul Goztepe Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey

ÖZ

Stevens-Johnson sendromu (SJS) akut, kendini sınırlayan fakat hayatı tehdit edebilen, hücre ölümünün epidermisin dermis tabakasından ayrılmasına yol açtığı deri hastalığıdır. İmmünokompleks aracılı bir aşırı duyarlılık reaksiyonu olup, mukokütanöz tutulumla gider. Çoğu zaman ilaç kullanımıyla ilişkili olup, lezyonlar sıklıkla ilaç alımını takiben iki hafta içerisinde ortaya çıkar. Yine renal tübüler asidoz (RTA)'lu hastalarda baz desteği gereken durumlarda oral olarak Scholl denilen ve değişik formülleri olan solüsyon kullanılır. Scholl solüsyonu saf sitrik asidin sodyum sitrat ile veya sitrik asidin tuzlarının (sodyum/ potasyum sitrat olarak) distile suyla karışımından hazırlanabilmektedir. Scholl solüsyonuna bağlı SJS bugüne kadar bildirilmemiştir. Sistinoz nedeniyle RTA gelişmiş ve Scholl solüsyonunu sorunsuz yıllardır kullanan fakat saf sitrik asitle hazırlanan Scholl solüsyonuna bağlı SJS geliştirdiğini düşündüğümüz bir olgumuzu sunarak, bu konudaki farkındalığı artırmak istedik. Üç yaşında sistinozis tanılı kız hasta yüz ve gövdede makülopapüller döküntü nedeniyle tarafımıza başvurdu. Hastamız sisteamin, karnitin, kalsitriol, nötral fosfat ve Scholl solüsyonu kullanmaktaydı. Akriba evliliği olan ailenin diğer iki çocuğu da sistinozis tanılarıyla takipliydi. Kardeşlerin birine böbrek transplantasyonu yapılmıştı. Fizik muayenesinde yüz, gövde ve ekstremitelerde

ABSTRACT

Stevens-Johnson syndrome (SJS) is an acute, self-limiting but life-threatening skin condition, in which cell death causes the epidermis to separate from the dermis. The syndrome is thought to be an immune-complex-mediated hypersensitivity that affects the skin and mucous membranes. SJS is most often an adverse effect of medication, and frequently occur two weeks after use. There is an oral medication called as Scholl solution, which has different formulations, correcting base deficit in renal tubular acidosis (RTA). It is made of pure citric acid and salt of sodium citrate or salt of sodium and potassium citrate in distilled water. SJS is not reported to be related to Scholl solution till now. Since a patient, with cystinosis using Scholl solution for years, who developed SJS after receiving Scholl solution with different formula is presented, we want to increase awareness on this issue. Three-year-old-female presented to us with complaints of maculo-papular rash on her face and over the trunk. She has been taking cysteamine, carnitine, calcitriol, neutral phosphate and Scholl solution. After consanguineous marriage, she has two siblings having cystinosis and one sibling required renal transplantation. Physical examination showed erythematous maculo-papular rash on her face and over the trunk and extremities, later skin lesions were resulted in exfoliation. C-reactive protein,

eritematöz makülopapüler döküntüler olup, sonrasında cilt lezyonları soyulmaya başlamıştı. Tam kan sayımı, formül, C-reaktif protein, biyokimya ve kan gazı tetkikleri normaldi. Hasta dermatoloji ile danışıldı ve biyopsi sonrasında SJS olarak teşhis edildi ve TEN geliştirilebileceği düşünüldü. Metilprednizolon, feniramin, desloratadin ve TEN gelişimini önlemek için intravenöz immünglobulin verildi. Tedavilerinin tümü kesilen hastanın döküntülerinde gerileme oldu. Etiyoloji tam bilinmediğinden, kesilen ilaçlar tek tek yeniden başlandığında, yeni formülle hazırlanan ve saf sitrik asidi içeren Scholl solüsyonundan sonra hastanın döküntülerinin tekrarladığı görüldü. SJS gibi ciddi olabilecek bir cilt hastalığı gelişen RTA'lı hastalarda, mutlaka Scholl solüsyonu içindeki saf sitrik aside bağlı bu tür yan etkilerin meydana gelebileceği akılda tutulmalıdır.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:110-116*)

Anahtar kelimeler: Scholl solüsyonu, sitrik asit, Stevens-Johnson sendromu, renal tübüler asidoz

Geliş Tarihi: 23/08/2013 • Kabul Ediliş Tarihi: 30/09/2013

GİRİŞ

Eritema multiforme deri ve müköz membranlarda vezikül ve büllerle karakterize bir hipersensitivite hastalığıdır^[1,2]. Bu hastalık sadece deriyi tutarsa eritema multiforme minör, deri ve müköz membranları beraber tutarsa eritema multiforme majör ya da Stevens-Johnson sendromu (SJS) olarak adlandırılır. SJS müköz membran erozyonları ve veziküller ile karakterize, vücut yüzeyinin %10'undan azını tutan daha hafif bir hastalık şeklidir. SJS, eritema multiforme hastaların %20'sini oluşturur^[3,4]. SJS ilk kez 1922 yılında Stevens ve Johnson tarafından göz tutulumuna bağlı görme kaybı gelişen iki ağır eritema multiforme olgusunda tanımlanmıştır^[5]. SJS'nin toplumda görülme sıklığı yıllık, milyonda beş olgudur. Her iki cinsiyette de görülmekle birlikte kadın/erkek oranı 1/1.5'tir^[1-5]. Tetikleyen ajana maruz kalma ile hastalığın başlaması arasında geçen latent dönem saatler ve günler arasında değişir. Hastalık genellikle ateş, artralji, halsizlik, üst ve alt solunum yolu infeksiyonu gibi başlar. Deri lezyonları genelde dört gün içinde önce yüzde ve gövdede görülür ve daha sonra hızla kol ve bacaklara, özellikle ekstensör yüzeylere yayılır. Lezyonlar simetrik yerleşim

CBC, with differential, biochemistry and blood gas were normal. Following dermatology consultation, she was diagnosed with SJS after biopsy, but the patient was thought to be inclined to develop toxic epidermal necrolysis (TEN). Methylprednisolone, pheniramine, desloratadin, and intravenous immunoglobulin were given to prevent developing TEN. Skin lesions regressed after discontinuing medications. Since the etiology was uncertain, when medications restarted, the skin lesions recurred after Scholl solution containing pure citric acid. This patient shows that physicians keep Scholl solution in mind as a cause for SJS in RTA patient.

(*Asthma Allergy Immunol 2014;12:110-116*)

Key words: Scholl solution, citric acid, Stevens-Johnson syndrome, renal tubular acidosis

Received: 23/08/2013 • Accepted: 30/09/2013

gösterir. Eritematöz makülopapüller santralde bir kırmızı alan, bunun çevresinde soluk bir zon ve onun da periferinde kırmızı bir halkadan oluşan hedef lezyonlar ile karakterizedir^[6]. Göz, ağız, gastrointestinal sistem (kolit, proktit) ve genital bölgede membran ve psödomembranlar oluşturan büllöz lezyonlar izlenir^[7,8]. SJS'li bazı olgularda üretrit, balanit, seyrek olarak parankimal akciğer ve böbrek tutulumu gelişebilir. SJS olgularında mortalite oranı %5 (%3-18) olarak bildirilmiştir^[9].

SJS akut nonspesifik bir hipersensitivite reaksiyonu olup etyolojide ilaçlar, virüsler gibi birçok değişik etken bulunur. SJS'ye neden olan 100'den fazla ilaç tespit edilmiştir. En sık antikonvülanlar, antibiyotikler (özellikle sülfonamid ve penisilinler), allopurinol, nonsteroid antiinflamatuar, antimalaryal ilaçlar sorumludur. Son zamanlarda insan lökosit antijeni (HLA) taraması ile bazı ilaçların (abakavir, karbamazepin vb.) verilimi öncesinde, eğilimli insanlar saptanarak hastalığın gelişimi engellenmeye çalışılmaktadır. Karbamazepine bağlı SJS gelişimi ile HLA-B*1502 alleli arasında son zamanlarda anlamlı ilişki bulunmuştur^[10]. Yine HLA-B*5801 alleli de özel-

likle allopurinol tedavisi başlanması düşünülen bazı hasta gruplarında (Çinli Han ailesinden olanlar gibi) SJS gelişimini önlemek açısından taranmaya başlanmıştır^[11]. İlaçlar dışında infeksiyonlar, aşılarda, kimyasallar ve malign hastalıklar da etyolojide rol alabilir^[12,13]. Herpes simpleks, SJS'ye en sık neden olan virüstür. Polio, kabakulak virüsü, variola, çiçek virüsü ve adenovirüs de SJS etyolojisinde suçlanmaktadır. Son yıllarda özellikle erişkinlerde *Pneumocystis carinii* pnömonisi nedeniyle tedavi gören AIDS'li hastalarda yüksek oranda SJS geliştiği bildirilmiştir^[14]. Etiyolojide ayrıca birçok otoimmün ve kollajen vasküler hastalık da bildirilmesine rağmen SJS'li olguların yaklaşık yarısında altta yatan neden bulunamaz ve idiyopatik olarak kabul edilir^[12-14].

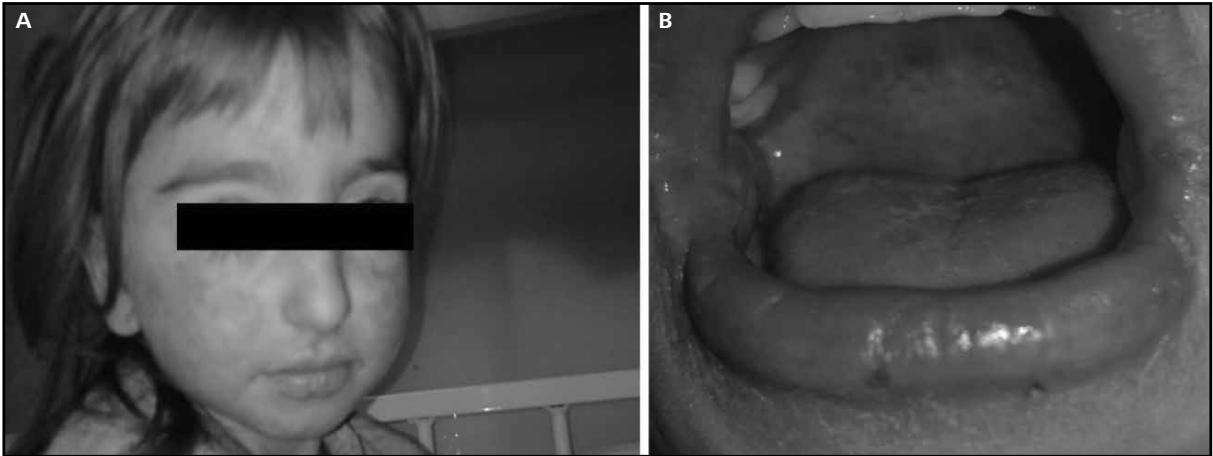
Renal tübüler asidoz (RTA) gibi devamlı baz desteği gereken durumlarda oral olarak Scholl solüsyonu diye bilinen ve değişik içerikle sunulabilen, ülkemizde hazır olarak bulunmadığından eczanelerde hazırlatılan bir solüsyon kullanılır. Scholl solüsyonu saf sitrik asitli (sitrik asit: 140 g + sodyum sitrat: 98 g + 1000 mL suya tamamlanır) veya sitrik asit tuzları (sodyum sitrat: 97 g + potasyum sitrat: 90 g + 500 mL suya tamamlanır) şeklinde hazırlanabilmektedir. Scholl solüsyonuna bağlı SJS türü reaksiyonlar literatürde daha önce bildirilmemiştir. Bu çalışmada sistinoz nedeniyle RTA gelişmesine bağlı Scholl solüsyonunu yıllardır kullanan ve bu solüsyonun içeriğindeki değişim sonrası SJS geliştirdiğini düşündüğümüz

bir olgumuzu sunarak bu konudaki farkındalığı artırmak istedik. Bu sunum için hastanın ailesinden bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

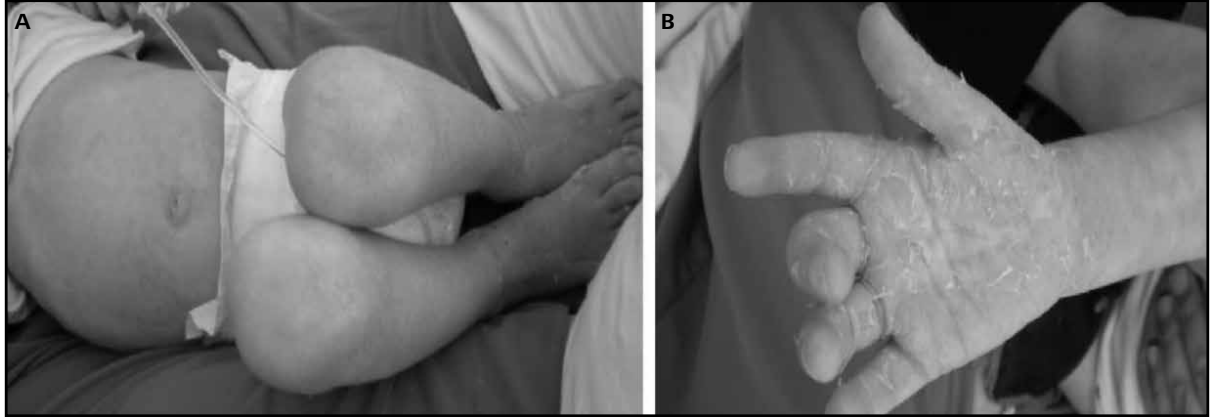
OLGU SUNUMU

Üç yaşında sistinoz tanısı ile takip edilmekte olan kız hasta yüz ve vücutta yaygın basmakla solan makülopapüler döküntü nedeniyle tarafımıza başvurdu. Öz geçmişinde sistinoz tanısıyla çocuk nefroloji kliniğinden 2.5 yıldır takipli olduğu öğrenildi. Sisteamin 3 x 1 kapsül, karnitin 2 x 2 mL, kalsitriol 1 x 0.25 µg, nötral fosfat 2 x 10 mL ve Scholl solüsyonunu 4 x 12 mL/gün olarak kullanmaktaydı. Soy geçmişinde anne-baba arasında birinci derecede akrabalık mevcuttu. Hastamız üç kardeş olup, diğer iki kardeşi de sistinoz tanılarıyla takip edilmekteydi. Kardeşlerinden birine böbrek transplantasyonu yapılmıştı.

Fizik muayenesinde: genel durumu iyi, şuuru açık-koopere, ateşi: 37°C ve tansiyonu: 110/70 mmHg idi. Sistem muayenesinde: dudakta çatlaklar ve ağızda minör 1-2 aft; yüz, gövde ve ekstremitelerde basmakla solan eritematöz makülopapüler döküntü ve yer yer soyulmalar mevcuttu (Resim 1,2). Lezyonlarda Nikolsky belirtisi pozitif bulundu. Laboratuvar bulgularında; hemoglobin: 11.5 g/dL; hematokrit: %33.7; lökosit: 6.700/mm³; trombosit: 359.000/mm³ olarak bulundu. Periferik yaymasında; polimorfonükleer lökosit: %68, lenfosit: %30, eozinofil: %0.1 oranında idi. Üre: 33 mg/dL, glukoz: 80 mg/



Resim 1. Hastamızın yüzündeki döküntü (A) ve oral mukozadaki değişim (B) görülmektedir.



Resim 2. Hastamızın vücudundaki cilt lezyonları (A) ve elindeki soyulmalar (B).

dL, kreatinin: 1.1 mg/dL, ALT: 12 U/L, AST: 18 U/L, CK: 34 U/L, Na: 134 mEq/L, K: 3.0 mEq/L, Cl: 93 mEq/L, Ca: 9.3 mg/dL olarak normaldi. CRP: negatifti. Kan gazında pH: 7.32; pCO₂: 25; HCO₃: 13 olarak bulunmuştu. Kan, idrar, boğaz ve deri lezyonlarından alınan kültürlerde üreme saptanmadı. Hepatit A, B ve C ve Epstein-Barr virüs, varisella-zoster virüs, sitomegalovirüs ve herpes virüs serolojileri negatifti.

Dermatoloji ile konsülte edilen hastamız mevcut klinik durumu ile SJS olarak değerlendirildi. Yapılan deri biyopsisinde epidermis tabanında vakuolizasyon ve dermiste perivasküler hücre infiltrasyonu saptanıp, bulguların SJS ile uyumlu olduğu kanaatine varıldı. Hastamızın yer yer soyulmaları olduğundan toksik epidermal nekroliz (TEN) tablosu geliştirebileceği düşünüldü. Hastaya metilprednizolon, feniramin, desloratadin ve ağız bakımı başlandı. Yine dermatolojinin önerisiyle 1 g/kg/gün dozunda 4 gün boyunca intravenöz immünglobulin (İVİG) tedavisi uygulandı. Cilt bütünlüğü bozulan hastaya vankomisin + meropenem tedavisi infeksiyonu önlemek amacıyla başlandı. Metilprednizolon tedavisi 7 gün kadar düşük dozda (1 mg/kg/gün) kullanıldı ve azaltılarak kesildi. Taburculuğunda, cilt lezyonları ve soyulmalar kaybolarak bazı bölgelerde pigmentasyon artışı dikkati çekti.

Hastamızda gelişen SJS'nin etyolojisi kesin olarak bilinmediğinden, yatışı esnasında önceden kullanmakta olduğu tedavilerin tümü geçici

olarak kesilen hastanın döküntülerinde gerileme oldu. Hastanın yıllardır Scholl solüsyonunu ve diğer ilaçları sorunsuz kullandığı düşünüldüğü için, hastalığın ilaçla ilişkisinden başlangıçta şüphelenilmedi. Bu gerileme sistemik steroid ve İVİG kullanımına bağlandı. Hastanın sistinozise bağlı RTA nedeniyle kullandığı ilaçlar daha sonra birer birer tekrar başlanarak olası ilaç reaksiyonu açısından hasta takip edildi. Halen kullanmakta olduğu Scholl solüsyonundan tekrar verildikten sonra şaşırtıcı bir şekilde hastanın döküntüleri tekrarladı. Bunun üzerine, öykü tekrar tekrar alındı ve Scholl solüsyonunu hazırlayan eczacı ile konuşuldu. Daha öncesinde sitrik asit tuzlarından hazırlanan Scholl solüsyonu ile sorun yaşamayan hastanın, son olarak saf sitrik asit içeren solüsyonu kullandığı öğrenildi. Bunun üzerine sitrik asit tuzlarını içeren, eskiden kullandığı şekilde, solüsyon eczaneden hazırlatıldı ve bu solüsyonun kullanımıyla reaksiyon gözlenmedi. Böylece reaksiyonun saf sitrik asit içeren Scholl solüsyonu ile ilişkisi kesinleşmiş oldu.

TARTIŞMA

SJS'nin nadir görülen hastalıklardan biri olmasına rağmen, yüksek mortalite oranı (\leq %18), korneal opasite, deri skarı ve iç organlarda kalıcı hasar oluşturması gibi sistemik komplikasyonları nedeniyle toplum sağlığı üzerinde önemli etkileri vardır^[7-9]. Hastamızın taburculuğu esnasında, cilt lezyonları ve soyulmalar kaybolarak bazı bölgelerde pigmentasyon artışı dışında SJS'den dolayı önemli bir sekel kalmamıştı.

SJS, fizyopatolojik olarak epidermisin dermisten ayrılması ile sonuçlanan, morfolojik olarak apopitotik keratinosit hücre ölümü ile karakterizedir^[15]. Döküntüler klasik olarak ilaç alımından 1-3 hafta sonra ortaya çıkmakla beraber, daha önceden duyarlı hale gelmiş bireyin tekrar aynı ilaçla karşılaşması durumunda ise döküntüler 1-2 gün gibi kısa süre içinde ortaya çıkabilir. İlaçlara bağlı SJS gelişebilmesi için çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Yukarıda bahsedildiği gibi belirli HLA antijenlerini taşıyanlarda bazı ilaçlarla daha sık SJS gelişmektedir^[10,11]. Bunlardan en önemlisi hücrede apopitozun tetikleyicisi olan Fas antijeninin ilaçlar tarafından aktive edilmesidir^[16]. Ayrıca yavaş asetilleyci aktivitesi olan kişilerde ilaç (özellikle sülfonamid) metabolizmasındaki yavaşlamaya bağlı olarak reaktif metabolitlerin vücuttan temizlenmesinde azalma olur. Buna bağlı olarak epidermis hücrelerinde sitotoksiste oluşur^[17,18]. Hastamızda ise Scholl solüsyonu içerisindeki saf sitrik aside bağlı gelişen SJS tanısı konuldu. Hâlbuki sitrik asit tuzlarını içeren solüsyonu yıllardır kullanan hastamızda herhangi bir problem gelişmemişti. Yatışı esnasında her iki türde hazırlanan solüsyon kullanılırken bu açıkça ortaya konuldu.

SJS'nin tedavisinde kesin ve özgün bir yöntem halen bulunmamaktadır. Şüphelenilen ilacın kullanımı hemen durdurulmalıdır. Şüphelenilen ilacın erken dönemde kesilmesinin mortaliteyi önemli ölçüde azalttığı bilinmektedir. Bununla birlikte destek tedavisi SJS tedavisinin esasını oluşturur^[19,20]. Ayrıca SJS'nin patogenezinde immünolojik ve sitotoksik mekanizmaların yer alması nedeniyle antiinflamatuvar, immünsüpresif ve immünmodülatör ajanlar tedavide kullanılmaktadır. Bu ajanlar arasında sistemik kortikosteroidler, İVİG, siklofosfamid, talidomid, siklosporin ve gerekirse plazmaferez yer almaktadır^[21-23]. Olgumuzda saf sitrik asit içeren Scholl solüsyonunun kesilmesi üzerine yarar görülmüştür. Bu tür hastalarda, destek tedavisini sıvı replasmanı, yeterli beslenme desteği, yara bakımı ve infeksiyonlardan korunma oluşturmaktadır. SJS'li hastalarda katabolizma arttığı için yüksek kalorili ve proteinden zengin diyet

uygulanmalıdır. Ağır olguların yoğun bakım ünitesinde veya yanık merkezinde takibi önerilmektedir. Bu hastalarda sterilite ve yara bakımı önemlidir^[19,20]. Sülfonamidler de etyolojide yer aldığından topikal yara tedavisinde gümüş sülfadiazinden kaçınılmalıdır. Fakat ilacın alternatifi yok ve kullanılmak zorunlu ise desensitizasyon da denenebilmektedir^[24]. Hastamızda sıvı ve yüksek kalori desteği dışında, antibiyoterapi ile infeksiyonlara karşı korunma sağlanmıştır.

Sistemik kortikosteroid kullanımı SJS tedavisinde halen tartışmalı bir konudur. Genel olarak, sistemik steroid kullanımının komplikasyonları (yara iyileşmesinde gecikme, sekonder infeksiyon riskinde artış, hipertansiyon, mide kanaması vb.) dolayısıyla kullanımından kaçınılmaktadır. Fakat sistemik steroid kullanımıyla ilgili kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen, özellikle ilaca bağlı SJS'de erken dönemde kullanılmasının etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Erken dönemde kısa süreli prednizolon (1-2 mg/kg/gün, 3-5 gün) kullanımının faydalı olduğu düşünülmektedir^[25]. Bazıları da puls steroid tedavisini bazı durumlarda denemiş ve faydasını bildirmişlerdir^[21]. Yine hastalık başlangıcı öncesinde kortikosteroid kullanımının hastalığın başlangıcını geciktirdiği ama hastalık seyir ve şiddetini değiştirmedeği bildirilmiştir^[26]. Hastamız da metilprednizolon 7 gün kadar düşük dozda kullanılmış ve fayda görmüştür.

Son yıllarda sık kullanılmaya başlanan diğer bir tedavi şekli de İVİG'dir. Uzun süreli İVİG kullanımının morbidite-mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir^[22]. Çeşitli dozlarda kullanılmakla birlikte 1-3 g/kg/gün olarak 3-5 gün boyunca uygulanması en sık görülmüştür. Olgumuzda özellikle TEN gelişimini engellemek amaçlı olarak verilen İVİG tedavisinden fayda görmüştür. Patofizyolojik olarak, SJS'deki artmış keratinosit hücre ölümünün nedeni keratinositlerdeki artmış FasL ve Fas ekspresyonudur. İlaç gibi herhangi bir tetikleyici ajan, keratinositlerin FasL gibi apopitotik ligand yapımını artırabilir ve Fas-FasL bağlanması ile apopitozise neden olabilir^[16]. Özellikle TEN tedavisinde yeni kullanılmaya başlanan İVİG, Fas'ı in vitro olarak bloke eden antikolar içerdiği

ve Fas-FasL bileşiğinin oluşumunu engelleyerek apoptozu önlediği gösterilmiştir^[22]. Bir diğer olumlu özelliği de, immünglobulinlerin anti-infektif özellikleri sayesinde kolonizasyon ve sekonder infeksiyon riskinin azaltılması olabilir. Bunların dışında tümör nekroz faktörü-alfa inhibitörü olan infliksimab, siklosporin 3-5 mg/kg/gün intravenöz/oral ve siklofosamid 300 mg/gün dozunda SJS tedavisinde kullanılabilir. Yine plazmaferez ve hiperbarik oksijen tedavilerinden fayda gören hastalar da literatürde nadiren bildirilmiştir^[4,19].

Prognoz büyük ölçüde tedaviye bağlıdır^[27]. Mortalite, bütünlüğü bozulmuş olan deri ve akciğer gibi iç organlarda, sıklıkla psödomonaslar veya stafilkokların infeksiyonları sonucunda gelişen sepsis nedeniyle olmaktadır. Gastrointestinal kanama, pulmoner ödem ve sıvı elektrolit dengesizlikleri mortaliteyi artıran diğer nedenlerdir. Bastuji-Garin ve arkadaşları kötü prognostik faktörler olarak 40 yaşından büyük olma, malignansi varlığı, taşikardi, tutulan yüzey alanının %10'dan fazla olması, yüksek serum üre ve glukoz düzeyleri, düşük serum bikarbonat düzeyini saptamışlardır^[28]. Bu kistaslara göre, hastamızın kötü bir prognostik faktörü yoktu.

Sonuç olarak; SJS'nin nadir fakat ölümcül bir sendrom olduğu, günümüzde sık kullanılan birçok ilaca karşı oluşabilecek immün bir hipersensitivite reaksiyonu sonucu meydana geldiği, bu hastalarda uygun ve hızlı tedaviyle morbidite ve mortalitenin azaltılabileceği unutulmamalıdır. SJS gibi ölümcül olabilecek bir cilt hastalığı gelişen RTA'lı çocuklarda, mutlaka Scholl solüsyonu kullanıp kullanmadığı sorulmalı ve içindeki saf sitrik asit'in bu tür yan etkilerden sorumlu olabileceği akılda tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Wilhelmus KR, Huang AJW, Hwang DG, Parrish CM, Sutphin JE, Whitsett JC. Immune-mediated disorder of the eyelids, conjunctiva, cornea and sclera. In: *Basic and clinical course. External disease and cornea. San Fransisco: American Academy of Ophthalmology 1999-2000:201-3.*
2. Odom RB, James WD, Berger TG. *Erythema Multiforme: Diseases of the Skin-Clinical Dermatology. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders 2000:147-51.*
3. Patterson R, Dykewicz MS, Gonzalzes A, et al. Erythema multiforme and Stevens-Johnson Syndrome. *Chest* 1990; 98:331-6.
4. Thong BY, Mirakian R, Castells M, Pichler W, Romano A, Bonadonna P, et al. A world allergy organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity. *World Allergy Organ J* 2011;4:257-70.
5. Howard GM. The Stevens-Johnson syndrome. *Am J Ophthalmol* 1963;55:893-900.
6. Rasmussen JE. Erythema multiforme in children. *Br J Dermatol* 1976;95:181-2.
7. Pliskow S. Severe gynecologic sequelae of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis caused by ibuprofen: a case report. *J Reprod Med* 2013;58:354-6.
8. Jha AK, Goenka MK. Colonic involvement in Stevens-Johnson syndrome: a rare entity. *Dig Endosc* 2012;24:382.
9. Sawicki J, Ellis AK. Stevens-Johnson syndrome: a review of 14 adult cases with one fatal outcome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013;110:207-9.e1.
10. Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013;149:1025-32.
11. Lee MH, Stocker SL, Williams KM, Day RO. HLA-B*5801 should be used to screen for risk of Stevens-Johnson syndrome in family members of Han Chinese patients commencing allopurinol therapy. *J Rheumatol* 2013;40:96-7.
12. Fathallah N, Hanen Z, Slim R, Boussofara L, Najet G, Bouraoui K, et al. Co-amoxiclav-induced Stevens Johnson syndrome in a child. *Pan Afr Med J* 2013;14:38.
13. Raucci U, Rossi R, Da Cas R, Rafaniello C, Mores N, Bersani G, et al. Stevens-Johnson syndrome associated with drugs and vaccines in children: a case-control study. *PLoS One* 2013;8:e68231.
14. Taqi SA, Zaki SA, Nilofer AR, Sami LB. Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced Steven Johnson syndrome in an HIV-infected patient. *Indian J Pharmacol* 2012;44:533-5.
15. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am* 2013;57:583-96.
16. Fu M, Gao Y, Pan Y, Li W, Liao W, Wang G, et al. Recovered patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis maintain long-lived IFN- γ and sFasL memory response. *PLoS One* 2012;7:e45516.
17. Wolkenstein P, Carrière V, Charue D, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC, et al. A slow acetylator genotype is a risk factor for sulphonamide-induced toxic epidermal

- necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Pharmacogenetics* 1995;5:255-8.
18. Dietrich A, Kawakubo Y, Rzany B, Mockenhaupt M, Simon JC, Schöpf E. Low N-acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol* 1995;4:313-6.
 19. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol* 2012;51:889-902.
 20. Wong KC, Kennedy PJ, Lee S. Clinical manifestations and outcomes in 17 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol* 1999;40:131-4.
 21. Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, Okazaki A, Ishida T, et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:496-8.
 22. Aires DJ, Fraga G, Korentager R, Richie CP, Aggarwal S, Wick J, et al. Early treatment with nonsucrose intravenous immunoglobulin in a burn unit reduces toxic epidermal necrolysis mortality. *J Drugs Dermatol* 2013;12:679-84.
 23. Reese D, Henning JS, Rockers K, Ladd D, Gilson R. Cyclosporine for SJS/TEN: a case series and review of the literature. *Cutis* 2011;87:24-9.
 24. Minor DR, Rodvien R, Kashani-Sabet M. Successful desensitization in a case of Stevens-Johnson syndrome due to vemurafenib. *Melanoma Res* 2012;22:410-1.
 25. Corrick F, Anand G. Question 2: would systemic steroids be useful in the management of Stevens-Johnson syndrome? *Arch Dis Child* 2013;98:828-30.
 26. Lee HY, Dunant A, Sekula P, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, et al. The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. *Br J Dermatol* 2012;167:555-62.
 27. Von Wild T, Stollwerck PL, Namdar T, Stang FH, Mailänder P, Siemers F. Are multimorbidities underestimated in scoring systems of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis like in SCORTEN? *Eplasty* 2012;12:e35.
 28. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.