

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON: O QUE CIRURGIÕES-DENTISTAS PRECISAM SABER?

STEVENS-JOHNSON SYNDROME: WHAT SHOULD DENTISTS KNOW?

Fernando Augusto Cervantes Garcia de Sousa

Doutor em Biopatologia Bucal pela UNESP. Cirurgião-Dentista da Estratégia de Saúde da Família do Município de Jacareí-SP.

E-mail: drfacgs2021@gmail.com

Thaís Cachuté Paradella

Doutora em Biopatologia Bucal pela UNESP. Docente do Programa de Pós-graduação em Ciência e Tecnologia Aplicada à Odontologia do ICT/UNESP.

E-mail: tparadella@gmail.com

Endereço para Correspondência:

Fernando Augusto Cervantes Garcia de Sousa

Rua Jesus Garcia, 51 – Apto. 92A. Condomínio Royal Park. São José dos Campos-SP. CEP: 12.246-875.

Declaração de conflito de interesse: Nada a declarar.

Transferência de direitos autorais:

Todos os autores concordam com o fornecimento de todos os direitos autorais à Revista Ciências e Odontologia.

Resumo

A síndrome de Stevens-Johnson/necrólise epidérmica tóxica (SSJ/NET) é considerada uma emergência dermatológica bastante grave e com alto risco de morte, com taxa de mortalidade combinada de até 30%. A doença é causada principalmente por medicamentos, entre esses estão os anti-inflamatórios não esteroidais e os antibióticos, como sulfonamidas e aminopenicilinas, medicamentos amplamente utilizados na odontologia. Assim, o objetivo desse artigo é discorrer sobre as causas, características clínicas e evolução da SSJ/NET, pois, com o conhecimento, o cirurgião-dentista poderá orientar os pacientes quanto aos riscos envolvidos a cada prescrição, além de assumir o seu papel no diagnóstico da doença, uma vez que a mucosa oral é uma das primeiras estruturas a serem acometidas.

Palavras-chave: Síndrome de Stevens-Johnson; Necrólise Epidérmica Tóxica; Odontologia.

Stevens-Johnson syndrome: What should dentists know?

Abstract

Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic epidermal necrolysis (SJS/NET) is considered a much serious dermatological emergency and presents high death risk, with combined mortality rate of up to 30%. The disease is mainly caused by medications, among these are the non-steroidal anti-inflammatory, and antibiotics, such as sulfonamides and aminopenicillin, medications which are highly used in Dentistry. Therefore, the purpose of this article is to describe the causes, clinical characteristics, and the evolution of the

SSJ/NET, since with knowledge, the dentist may orientate the patients as to the risks involved in each prescription, in addition to assuming the role in the diagnosis of the disease, once the oral mucosa is one of the

first structures to be compromised.

Keywords: Stevens-Johnson Syndrome; Toxic Epidermal Necrolysis; Dentistry.z

ENVIADO: 04/23
ACEITO: 06/23
REVISADO: 07/23

INTRODUÇÃO

Descrita pela primeira vez em 1922, a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) é uma reação mucocutânea grave e potencialmente fatal, em especial, na sua forma mais severa, a necrólise epidérmica tóxica (NET). Por definição, na SSJ o descolamento da pele acomete menos de 1% da área de superfície corporal, enquanto que, na NET, ele ultrapassa os 30%. Entre 10% e 30% ocorre a chamada síndrome de sobreposição SSJ/NET (LIOTTI et al., 2019; CHARLTON; HASEGAWA & ABE, 2020; KUIJPER et al., 2020; SHANBHAG et al., 2020; SHARMA et al., 2020; ARORA et al., 2021; IMATOH & SAITO, 2021; CHANG et al., 2022; NAIK, 2022; SINGH & PHILLIPS, 2022).

A SSJ/NET é uma condição rara, ocorrendo de 0,4 a 6 casos por milhão de habitantes por ano. Um levantamento epidemiológico realizado entre 2009 e 2012 nos Estados Unidos revelou uma taxa de incidência por milhão de habitantes de 8,6-9,7 para a SSJ e de 1,5-1,8 para a NET. Estudos recentes sugerem que pacientes com câncer ou HIV apresentam um risco maior de desenvolver a doença em comparação à população em geral. No caso do HIV, esse risco pode ser até 1.000 vezes maior (MANOLIO et al., 2018; CHARLTON et al. 2020; IMATOH & SAITO, 2021).

Apesar da síndrome de sobreposição SSJ/NET e NET estarem associadas à hospitalização mais longa, maior mortalidade e despesas hospitalares mais altas em comparação com a SSJ, as três são consideradas condições extremamente graves. De fato, a taxa de mortalidade combinada gira em torno dos 30% (10% para a SSJ e 50% para a NET), sendo que a idade avançada (mais de 70 anos) e a presença de

comorbidades aumentam o risco de morte (CHARLTON et al. 2020; HASEGAWA & ABE, 2020; KUIJPER et al., 2020; SHARMA et al., 2020; SINGH & PHILLIPS, 2022).

Embora infecções e vacinas, como a da febre amarela e a da influenza, tenham sido relacionadas ao desenvolvimento da doença, as reações medicamentosas são responsáveis pela maioria dos casos. Anti-inflamatórios não esteroidais, antibióticos e anticonvulsivantes são os gatilhos mais comuns, porém mais de 200 drogas já foram associadas à SSJ/NET. Dessa forma, a SSJ/NET é considerada uma reação medicamentosa idiossincrática, rara e imprevisível (LIOTTI et al., 2019; FAKOYA et al., 2018; HASEGAWA & ABE, 2020; SHANBHAG et al., 2020; SHARMA et al., 2020; CHENG, 2021; IMATOH & SAITO, 2021).

Levando-se em conta que alguns desses medicamentos fazem parte do cotidiano dos cirurgiões-dentistas, é essencial que eles conheçam a SSJ/NET e sejam capazes de orientar o paciente quanto aos riscos envolvidos a cada prescrição. Além disso, é necessário que os cirurgiões-dentistas saibam identificar os primeiros sinais e sintomas da doença, visto que o diagnóstico precoce e o tratamento imediato podem diminuir as chances de sequelas e, conseqüentemente, o risco de morte.

CAUSAS

Causas medicamentosas e não medicamentosas têm sido relacionadas à SSJ/NET. Entre as causas não medicamentosas estão infecções por Mycoplasma, infecções virais, neoplasias malignas, especialmente hematológicas, HIV, doenças do tecido conjuntivo, como o lúpus eritematoso sistêmico e vacinas (CHARLTON et al. 2020;

ARORA et al., 2021; IMATOH & SAITO, 2021; NAIK, 2022).

O vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus herpes simplex (HSV), o vírus Epstein-Barr (EBV), o vírus influenza, o citomegalovírus (CMV) e o coxsackievirus são exemplos de infecções virais associadas ao desenvolvimento da SSJ/NET. Embora as infecções virais sejam mais comumente relacionadas à SSJ/NET, infecções bacterianas, especialmente estreptocócicas e meningocócicas também já foram citadas com responsáveis pelo desencadeamento da doença (ARORA et al., 2021; CHENG, 2021; IMATOH & SAITO, 2021).

No entanto, os medicamentos são considerados os principais responsáveis pela doença tanto em adultos como em crianças, respondendo por até 75% dos casos de SSJ e por 80% a 95% dos casos de NET. Entre os medicamentos mais frequentemente associados à SSJ/NET estão os anti-inflamatórios não esteroides, o alopurinol, os anticonvulsivantes, como lamotrigina, fenitoína e carbamazepina, as sulfonamidas antibacterianas, os antibióticos, como doxiciclina, ciprofloxacino e amoxicilina, e o antirretroviral nevirapina (LIOTTI et al., 2019; CHARLTON et al. 2020; KUIJPER et al., 2020; CHENG, 2021; IMATOH & SAITO, 2021; NAIK, 2022; SINGH & PHILLIPS, 2022).

Evidências recentes sugerem haver uma associação entre fatores genéticos e a incidência da doença. O alelo HLA-B*15:02, por exemplo, foi relacionado à maior incidência de SSJ/NET induzida por carbamazepina na população chinesa, enquanto que o alelo HLA-B*58:01, foi associado ao maior risco de desenvolvimento da doença em pessoas de origem europeia e asiáticas após o uso de alopurinol (LIOTTI et al., 2019; CHARLTON et al. 2020; HASEGAWA & ABE, 2020; CHANG et al., 2021).

Graças aos avanços mais recentes da genômica, a triagem genética para alelos HLA-B de risco vem se mostrando uma estratégia eficaz na prevenção da SSJ/NET, uma condição antes considerada totalmente idiossincrática e imprevisível. No entanto, a raridade e a rapidez de início e progressão da SSJ/NET, aliadas aos altos custos envolvidos, dificultam o uso rotineiro dos testes genéticos na prevenção da doença, especialmente nos

países em desenvolvimento (MANOLIO et al., 2018).

PATOGÊNESE

A SSJ/NET se caracteriza por uma reação de hipersensibilidade do tipo IV, ou seja, mediada por linfócitos T. Acredita-se que algumas drogas e seus metabólitos possam se ligar ao antígeno leucocitário humano (HLA) presente na superfície dos queratinócitos, ativando os linfócitos T. Essas células, ao serem ativadas liberam uma série de sinais citotóxicos que induzem os queratinócitos à apoptose, levando ao descolamento da pele e mucosa (LIOTTI et al., 2019; CHARLTON et al. 2020; HASEGAWA & ABE, 2020; FRANTZ et al., 2021; IMATOH & SAITO, 2021).

A apoptose maciça das células epiteliais observada do SSJ/NET é induzida por três vias distintas: interação Fas-FasL, perforina/granzima B e granulisina. Estudos sugerem que esse último apresenta papel central no desenvolvimento da doença. De fato, a granulisina pode ser encontrada no fluido da bolha de pacientes com SSJ/NET em níveis de 2 a 4 vezes maiores do que a perforina, a granzima B e o FasL solúvel. Além disso, os níveis de granulisina no fluido da bolha foram associados com a gravidade da doença (FRANTZ et al., 2021).

Não se sabe ao certo como determinados medicamentos são capazes de desencadear uma resposta imune tão intensa quanto à observada na SSJ/NET. No entanto, até o momento, três hipóteses diferentes foram levantadas.

Aprimeirase baseia no conceito hapteno-pró-hapteno, segundo o qual, medicamentos com moléculas muito pequenas podem se ligar às proteínas do soro, formando um complexo que é reconhecido por certas moléculas HLA e apresentado aos linfócitos T. Outra hipótese sugere que medicamentos incapazes de se ligarem às proteínas do soro se ligam diretamente às moléculas HLA, ativando os linfócitos T. Por fim, a última hipótese afirma que alguns medicamentos se ligam dentro dos bolsões de ligação do HLA de uma forma que altera a apresentação de autoproteínas aos linfócitos T, fazendo com que elas não sejam mais reconhecidas como próprias, o que levaria a uma resposta imune

(KUIJPER et al., 2020; FRANTZ et al., 2021; IMATOH & SAITO, 2021).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

A SSJ/NET pode ocorrer em todas as idades, porém ela é mais frequente em idosos. Essa maior prevalência talvez possa ser explicada pelo maior uso de medicamento em pessoas mais velhas. A SSJ/NET acomete mais mulheres do que homens, em uma proporção de 3:2. Acredita-se que a prevalência da doença seja maior entre indivíduos com HIV, lúpus eritematoso sistêmico e receptores de transplantes de medula óssea (FAKOYA et al., 2018).

No início, a SSJ/NET apresenta-se de forma semelhante a uma gripe, com sintomas poucos específicos, como febre, mal-estar, tosse, ardor nos olhos e dor de garganta. Em geral, esses sintomas podem ocorrer de 4 dias a 8 semanas após o uso do medicamento gatilho (FAKOYA et al., 2018; CHARLTON et al., 2020; KUIJPER et al., 2020; ARORA et al., 2021; FRANTZ et al., 2021; SINGH e PHILLIPS, 2022; SUROWIECKA et al., 2023).

Passada a fase prodrômica, há o aparecimento das lesões mucocutâneas, começando pelo surgimento de máculas na região da face, pescoço e tronco. Essas máculas se coalescem e formam bolhas maiores, que descamam em poucos dias, dando lugar a erosões e crostas. A descamação generalizada leva a exposição da derme, que se apresenta inflamada e bastante dolorosa. Lesões atípicas em alvo são comuns, em particular, na região do tronco (CHARLTON et al., 2020; KUIJPER et al., 2020; FRANTZ et al., 2021; NAIK et al., 2022; SINGH & PHILLIPS, 2022; SUROWIECKA et al., 2023).

O sinal de Nikolsky, definido como um descolamento epidérmico causado pela aplicação de uma pressão tangencial sobre a pele eritematosa e não bolhosa, é um importante achado clínico da SSJ/NET. Embora não exclusivo da doença, ele pode contribuir consideravelmente com o diagnóstico (LIOTTI et al., 2019; KUIJPER et al., 2020).

A mucosa oral é uma das primeiras estruturas a ser comprometida. À medida que a doença progride, surgem ulcerações

orais dolorosas e crostas no vermelhão do lábio, além de salivação excessiva e disfagia. A descamação do epitélio pode se estender pela laringe até os brônquios, levando à obstrução das vias aéreas e à necessidade de intubação do paciente (CHARLTON et al. 2020).

O acometimento da mucosa oral ocorre em cerca de 90% dos casos e se caracteriza por mucosite intensa e pela presença de ulcerações dolorosas. A dor intensa e a dificuldade de deglutição fazem com que boa parte dos pacientes com SSJ/NET necessite se alimentar por meio de sonda nasogástrica. Sequelas orais não incomuns. Cerca de 40% dos casos desenvolvem xerostomia. A redução do fluxo salivar, aliada a alterações de pH e viscosidade, predispõem os sobreviventes a lesões de cárie, inflamação gengival e periodontite (SHANBHAG et al., 2020).

O envolvimento ocular também é bastante frequente, aparecendo em 50% a 67% dos casos. Ele varia desde hiperemia conjuntival até a descamação epidérmica completa da superfície ocular. Assim, a participação do oftalmologista logo no início do tratamento é essencial para se prevenir sequelas em longo prazo. De 20% a 79% dos pacientes que sobrevivem à SSJ/NET desenvolvem sequelas oculares, incluindo xerofthalmia, queratinização das margens das pálpebras, perda da função das células-tronco epiteliais da córnea e opacificação e xerose da superfície ocular levando à cegueira (KUIJPER et al., 2020; SHANBHAG et al., 2020; FRANTZ et al., 2021).

Em um terço dos casos de SSJ/NET, há o comprometimento do trato urogenital. Portanto, as mulheres devem ser monitoradas quanto à ulceração vulvar, sinéquias da vulva e vagina e estenose vaginal e os homens quanto à balanite erosiva e fimose. Independentemente do sexo, a doença urogenital costuma ser bastante dolorosa e pode resultar em cicatrizes que comprometem a vida sexual normal em longo prazo (CHARLTON et al. 2020; SHANBHAG et al., 2020).

Além do descolamento da pele e mucosas característico da doença, a SSJ/NET pode comprometer vários órgãos simultaneamente. Acredita-se que até 90%

dos pacientes com SSJ/NET desenvolvem, ao longo do curso da doença, complicações como glomerulonefrite, hepatite, uretrite, fimose, sinéquias vaginais, pneumonia, edema pulmonar e hipoxemia (SHANBHAG et al., 2020; NAIK, 2022).

DIAGNÓSTICO

Apesar das características clínicas marcantes e da forte correlação com o uso do medicamento responsável, outras doenças devem ser consideradas como hipóteses diagnósticas frente a um caso de SSJ/NET, entre elas destacam-se eritema multiforme maior, pênfigo vulgar, síndrome da pele escaldada estafilocócica, penfigoide bolhoso, erupção medicamentosa fixa generalizada, dermatose bolhosa IgA linear, pustulose exantemática generalizada aguda, pênfigo paraneoplásico, erupções fototóxicas e lúpus cutâneo agudo ou subagudo com necrose epidérmica (síndrome de Rowell) (FRANTZ et al., 2021; SUROWIECKA et al., 2023).

O diagnóstico definitivo é realizado através de biópsia da pele. Os achados anatomopatológicos revelam a necrose de toda a espessura da epiderme associada a um escasso infiltrado inflamatório dérmico. Por ser considerado um procedimento invasivo e demorado, a biópsia nem sempre é realizada, sendo o diagnóstico fechado apenas com base nos sinais e sintomas clínicos. Em alguns casos, a dosagem de citocinas circulantes pode substituir a biópsia, devido não só ao seu importante valor diagnóstico como também à sua forte correlação com a gravidade da doença (LIOTTI et al., 2019; NAIK, 2022; SUROWIECKA et al., 2023).

TRATAMENTO

O tratamento do paciente com SSJ/NET deve ser realizado em unidade de terapia intensiva, preferencialmente, em uma unidade de queimados. O manejo de paciente com a SSJ/NET se assemelha ao de pacientes com queimaduras graves e incluem suporte nutricional, monitoramento e reposição de fluidos e eletrólitos, termorregulação e analgesia adequada (FAKOYA et al., 2018; LIOTTI et al., 2019; CHARLTON et al. 2020; KUIJPER et al., 2020; SHANBHAG et al.,

2020; ARORA et al., 2021; CHANG et al., 2022; NAIK, 2022; SUROWIECKA et al., 2023).

Um dos principais objetivos do tratamento é prevenir infecções secundárias, uma vez que essas são responsáveis pela maioria dos casos de morte. Nesse sentido, o manejo adequado das feridas é um ponto crucial, pois, além de reduzir o risco de infecção, diminui o tempo recuperação do paciente e ajuda a prevenir sequelas (ARORA et al., 2021; CHANG et al., 2022).

O controle da dor é outro ponto crítico no tratamento da SSJ/NET. Os pacientes, em geral, apresentam dor cutânea intensa, necessitando medicação para dor por longos períodos, especialmente, na fase aguda da doença. Anti-inflamatórios não esteroidais orais e regimes à base de opioides são frequentemente utilizados para o controle da dor. No caso de trocas de curativo ou outros procedimentos mais invasivos, torna-se necessária suplementação analgésica adicional e, até mesmo, sedação (SHANBHAG et al., 2020).

A baixa incidência da SSJ/NET, a falta de observações multicêntricas e as diferenças nas experiências clínicas dificultam a elaboração de um protocolo único para manejo dos casos da doença. Porém, todos eles unânimes quanto à importância da identificação e retirada imediata do medicamento responsável, o que, felizmente, é possível em cerca de 85% dos casos. Nos demais, ensaios in vitro, incluindo testes de transformação de linfócitos e produção de citocinas de linfócitos induzida por drogas, podem auxiliar na identificação do medicamento gatilho (SHARMA et al., 2020; SINGH & PHILLIPS, 2022; CHANG et al., 2022; SUROWIECKA et al., 2023).

Sabe-se que quanto mais cedo o medicamento responsável é retirado, melhor é o prognóstico da doença e que fármacos com meias-vidas longas estão associados a maiores taxas de mortalidade (SHARMA et al., 2020; SINGH e PHILLIPS, 2022; SUROWIECKA et al., 2023).

Nesse sentido, a plasmaférese se mostra uma opção terapêutica segura para eliminação não só dos metabólitos do medicamento gatilho, como também das citocinas circulantes, ajudando no

controle da resposta imunoinflamatória característica da doença. Tal controle também pode ser realizado por meio do uso de imunomoduladores sistêmicos, incluindo esteroides, imunoglobulina intravenosa (IVIg), ciclosporina, anti-TNF- α e inibidores da calcineurina. Porém, o uso de imunomoduladores na SSJ/NET ainda é controverso, tendo vantagens e desvantagens de acordo com cada fase da doença (LIOTTI et al., 2019; HASEGAWA et al., 2020; CHANG et al., 2022; NAIK, 2022; SINGH & PHILLIPS, 2022; SUROWIECKA et al., 2023).

PROGNÓSTICO

A SSJ/NET é considerada uma emergência dermatológica grave, com altas taxas de mortalidade e inúmeras sequelas em longo prazo, entre elas estão xerofthalmia, ectrópio, entrópio, simbléfaro, opacidade da córnea, ceratite superficial crônica, obstrução do ducto nasolacrimal, estenose punctal, sinéquias vaginais, bronquite obliterante bronquiolite, bronquiectasia, estenose esofágica, cistite recorrente, ulcerações linguais, aftas orais recorrentes (KUIJPER et al., 2020; ARORA et al., 2021).

O impacto psicológico da SSJ/NET não pode ser desconsiderado. Dois em cada três pacientes que sobrevivem à doença desenvolvem sintomas de estresse pós-traumático. Esses sintomas podem permanecer por anos após a alta hospitalar. Além disso, os pacientes e seus familiares, em geral, tornam-se bastante relutantes ao uso de medicamentos e hospitalizações (SHANBHAG et al., 2020).

Independentemente do tratamento adequado, cerca de 10% dos pacientes com SSJ e 50% dos pacientes com NET morrem em decorrência da doença. A extensão da área de superfície corporal comprometida, idade avançada, presença de neoplasia maligna e aumento da frequência cardíaca (>120 bpm), além de níveis elevados de ureia nitrogenada (>27 mg/dL) e de glicose (>250 mg/dL) no sangue e redução do bicarbonato sérico (<20 mEq/L), estão associados a um pior prognóstico, podendo chegar a uma taxa de mortalidade superior a 95% (CHARLTON et al. 2020; HASEGAWA et al., 2020; KUIJPER et al., 2020; AURORA et al., 2021; FRANTZ

et al., 2021; NAIK, 2022).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A SSJ/NET é uma condição grave causada principalmente por medicamentos. Entre os mais de 200 medicamentos associados à doença, os anti-inflamatórios não esteroidais e os antibióticos, em particular, as aminopenicilinas merecem destaque. Coincidentemente, essas duas classes de medicamentos são as mais empregadas na odontologia.

Assim, é fundamental que os cirurgiões-dentistas conheçam a SSJ/NET, suas características clínicas e suas possíveis complicações, para que possam orientar seus pacientes quanto aos riscos envolvidos ao prescrever determinados medicamentos. Além disso, considerando o envolvimento precoce da mucosa oral, os cirurgiões-dentistas devem ser capazes de reconhecer os primeiros sinais e sintomas da SSJ/NET, bem como de correlacioná-los com o histórico medicamentoso do paciente.

Sabe-se que, quanto mais cedo o medicamento gatilho é identificado e retirado, melhor é o prognóstico da doença. O diagnóstico correto, portanto, aumenta as chances de recuperação, diminuindo o risco de morte. Infelizmente, um diagnóstico equivocado pode levar o profissional a prescrever doses ainda maiores de anti-inflamatórios e antibióticos, o que levaria ao agravamento do caso.

Por fim, não se pode deixar de ressaltar o papel do cirurgião-dentista no tratamento das sequelas orais deixadas pela SSJ/NET. As alterações salivares decorrentes da doença predisõem os sobreviventes tanto a lesões de cárie quando à doença periodontal, fazendo com que o acompanhamento odontológico se torne crucial no processo de recuperação.

REFERÊNCIAS

ARORA R, PANDE RK, PANWAR S, GUPTA V. Drug-Related Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review. *Indian J Crit Care Med.* 2021 May;25(5):575-579.

CHANG HC, WANG TJ, LIN MH, CHEN TJ. A Review of the Systemic Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Biomedicines*. 2022 Aug 28;10(9):2105.

CHARLTON OA, HARRIS V, PHAN K, MEWTON E, JACKSON C, COOPER A. Toxic Epidermal Necrolysis and Steven-Johnson Syndrome: A Comprehensive Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2020 Jul;9(7):426-439.

CHENG L. Current Pharmacogenetic Perspective on Stevens-Johnson Syndrome and

Toxic Epidermal Necrolysis. *Front Pharmacol*. 2021 Apr 26;12:588063.

FAKOYA AOJ, OMENYI P, ANTHONY P, ANTHONY F, ETTI P, OTOHINOYI DA, OLUNU E. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis; Extensive Review of Reports of Drug-Induced Etiologies, and Possible Therapeutic Modalities. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018 Mar 28;6(4):730-738.

FRANTZ R, HUANG S, ARE A, MOTAPARTHIK. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Aug 28;57(9):895.

HASEGAWA A, ABE R. Recent Advances in Managing and Understanding Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *F1000Res*. 2020 Jun 16;9:F1000 Faculty Rev-612.

IMATOH T, SAITO Y. Associations Between Stevens-Johnson Syndrome and Infection: Overview of Pharmacoepidemiological Studies. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 26;8:644871.

KUIJPER EC, FRENCH LE, TENSEN CP, VERMEER MH, BOUWES BAVINCK JN. Clinical and Pathogenic Aspects of the Severe Cutaneous Adverse Reaction Epidermal Necrolysis (EN). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Sep;34(9):1957-1971.

LIOTTI L, CAIMMI S, BOTTAU P, BERNARDINI R, CARDINALE F, SARETTA F, MORI F, CRISAFULLI G, FRANCESCHINI F, CAFFARELLI C. Clinical Features, Outcomes and Treatment in Children with Drug Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Acta Biomed*. 2019 Jan 29;90(3-S):52-60.

MANOLIO TA, HUTTER CM, AVIGAN M, CIBOTTI R, DAVIS RL, DENNY JC, GRENADE L, WHEATLEY LM, CARRINGTON MN, CHANTRATITA W, CHUNG WH, DALTON AD, HUNG SI, LEE MTM, LEEDER JS, LERTORA JLL, MAHASIRIMONGKOL S, MCLEOD HL, MOCKENHAUPT M, PACANOWSKI M, PHILLIPS EJ, PINHEIRO S, PIRMOHAMED M, SUNG C, SUWANKESAWONG W, TREPANIER L, TUMMINIA SJ, VEENSTRAD, YULIWULANDARI R, SHEAR NH. Research Directions in Genetic Predispositions to Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Mar;103(3):390-394.

NAIK PP. A Contemporary Snippet on Clinical Presentation and Management of Toxic Epidermal Necrolysis. *Scars Burn Heal*. 2022 Sep 13;8:20595131221122381.

SHANBHAG SS, CHODOSH J, FATHY C, GOVERMAN J, MITCHELL C, SAEED HN. Multidisciplinary Care in Stevens-Johnson Syndrome. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020 Apr 28;11:2040622319894469.

SHARMA AN, HEDAYATI B, MESINKOVSKANA, WORSWICK S. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Pregnant Patients: A Systematic Review. *Int J Womens Dermatol*. 2020 Apr 13;6(4):239-247.

SINGH N, PHILLIPS M. Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Past and Present Therapeutic Approaches. *Skin Therapy Lett*. 2022 Sep;27(5):7-13.

SUROWIECKA A, BARAŃSKA-RYBAK W, STRUŻYNA J. Multidisciplinary Treatment in Toxic Epidermal Necrolysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 26;20(3):2217.