

NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA (SÍNDROME DE LYELL)

Uma Patologia para as Unidades de Queimados

LUIS CABRAL, CARLA DIOGO, FILIPE RIOBOM, LUIS TELES, CELSO CRUZEIRO

Serviço de Cirurgia Plástica e Reconstructiva e Unidade de Queimados. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra

RESUMO

A Necrólise Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell) é uma lesão dermatológica rara, embora de extrema gravidade, caracterizada pelo aparecimento súbito de febre elevada, sinais de toxicidade sistémica e exfoliação mucocutânea intensa. A sua patofisiologia ainda não está definitivamente determinada, embora seja praticamente consensual a existência de um mecanismo de base imunológica. Surge geralmente como resposta à administração de um determinado fármaco, e, embora auto-limitada na ausência de complicações, se não for tratada convenientemente, associa-se a grande morbilidade e a uma mortalidade elevada, na maior parte dos casos devida a sepsis. O tratamento passa fundamentalmente pela suspensão imediata do fármaco indutor e pelo internamento precoce do doente em unidades hospitalares capazes de proporcionar as medidas de tratamento intensivo necessárias e de minimizar o risco infeccioso, dispondo ainda de condições para a realização de desbridamentos cirúrgicos das áreas afectadas e sua adequada cobertura, ou seja, em Unidades de Queimados. Encontram-se em estudo várias abordagens terapêuticas com o fim de diminuir quer a mortalidade quer a morbilidade deste síndrome, nomeadamente através da utilização de plasmáfereze; administração de N-acetilcisteína em altas doses; imunossupressão; oxigénio hiperbárico, etc. Os autores apresentam o protocolo de tratamento em vigor na Unidade de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra, ilustrando-o com um caso clínico provenientes daquele Serviço.

Palavras-chave: Necrólise Epidérmica Tóxica, Lyell, Unidade de Queimados.

SUMMARY

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (LYELL SYNDROME):

A Pathology for Burn Units

Toxic Epidermal Necrolysis (Lyell's syndrome) is a rare but very serious dermatological lesion, characterized by the sudden onset of high fever, signs of systemic toxicity and intense mucocutaneous exfoliation. Its pathophysiology is not yet well determined, although it is almost consensual the presence of an immunological basis. It appears usually as an answer to the taking of a given drug, and, in spite of being self-limited in the absence of complications, if not well managed it is associated with great morbidity and a high mortality, due, in most cases, to the developing of sepsis. Treatment includes mainly the immediate suspension of the inducing drug and the precocious admission of the patient in a hospital facility with the capacity to provide intensive support care and to minimize the infectious risk, having also the conditions for the execution of surgical debridement and covering of the affected areas, that is to say in Burn Units. There are in study several therapeutical measures designed to lower the morbidity and

mortality of this syndrome, namely the use of plasmapheresis; the administration of high doses of N-acetylcysteine; immunosuppression; hyperbaric oxygen, etc.. The authors present the treatment protocol in use at the Coimbra Burns Unit, in Portugal, illustrated with a clinical case from that Unit.

Key-words: Toxic Epidermal Necrolysis, Lyell, Burn Unit.

INTRODUÇÃO

A necrólise epidérmica tóxica (*Toxic Epidermal Necrolysis - TEN*) é uma entidade nosológica pouco frequente, embora de extrema gravidade, caracterizada basicamente pela presença de febre elevada, sinais de toxicidade sistémica e exfoliação mucocutânea extensa. Geralmente surge como resposta à administração de determinados fármacos, sendo responsável por cerca de 1% de todos os internamentos hospitalares por reacções medicamentosas. Estão também descritos casos aparentemente idiopáticos e pode ainda surgir no contexto de uma reacção enxerto-*versus*-hospedeiro.

Apesar de ter sido descrita previamente por outros autores, o início da sua divulgação na literatura médica deve-se principalmente aos trabalhos de Alan Lyell, sendo clássico o seu primeiro artigo publicado em 1956 no *British Journal of Dermatology*¹. Nesse artigo é proposto o termo *necrólise* para descrever a necrose isolada da camada epidérmica da pele e a sua separação da derme subjacente, onde praticamente não se vislumbram as alterações de carácter inflamatório habitualmente presentes em situações de eritema tóxico.

A necrólise epidérmica tóxica, frequentemente designada por Síndrome de Lyell, pode aparecer tanto em crianças como em adultos, embora seja mais frequente nos extremos etários, ou seja, antes dos 5 anos de idade e após os 64 anos². Tal como nas outras reacções medicamentosas é mais comum no sexo feminino, com uma razão mulher/homem de 3:2 ou mesmo de 2:1. Não estão descritas variações de acordo com a raça.

A incidência da TEN na população em geral varia entre 1 a 1,3 casos por milhão de pessoas/ano. A sua taxa de mortalidade é muito elevada atingindo entre 25 e 70% conforme os diversos autores. Nos últimos anos, tem-se multiplicado os trabalhos demonstrando uma diminuição da mortalidade e da morbidade destes doentes quando tratados em Unidades de Queimados.

Quadro Clínico

Após o contacto com o agente causal, existe um período variável de 1 a 45 dias durante os quais não surgem

quaisquer sintomas ou sinais clínicos (em média, cerca de 14 dias^{3,4}). A necrólise epidérmica tóxica começa habitualmente com uma fase prodrómica semelhante a um síndrome gripal, com febre, rinite, tosse, dor torácica, mialgias, anorexia, sensação de mal-estar geral e astenia precedendo em dois ou três dias o aparecimento das lesões mucosas e cutâneas, características da fase aguda, que pode durar de 2 a 12 dias. O envolvimento cutâneo inicia-se por um prurido rapidamente acompanhado por uma erupção dolorosa atingindo primeiramente a face e tronco superior, alastrando-se em pouco tempo a todo o corpo embora com predomínio do tronco e partes proximais dos membros. As lesões cutâneas iniciais são de tipo macular, de contornos irregulares e com o centro mais escuro, assumindo a sua extensão máxima ao fim de mais dois ou três dias, dependendo do tempo de semi-vida da droga em causa (as drogas de maior semi-vida geralmente estão associadas ao aparecimento de sintomas cutâneos mais prolongados e a uma maior mortalidade⁵). Enquanto se dá este alastramento, as lesões iniciais evoluem rapidamente para flictenas, que confluem formando grandes placas de epiderme necrosada, separando-se da derme subjacente, e dando a essas áreas um aspecto de roupa molhada, devido ao enrugamento da epiderme. Simultaneamente verifica-se a presença do sinal de Nikolsky⁶, em que uma leve pressão sobre áreas cutâneas aparentemente ainda intactas leva ao seu fácil desprendimento da derme. A necrose epidérmica pode envolver todo o corpo, à excepção do couro cabeludo que é habitualmente poupado. Nas áreas desnudadas, a derme apresenta-se exsudativa, com uma coloração vermelho-escura. A perda da camada epidérmica leva à saída de fluidos, proteínas e electrólitos, o que, caso não sejam repostos, levará ao desenvolvimento de alterações hemodinâmicas, com hipovolémia e falência renal.

As lesões mucosas habitualmente surgem antes da necrose epidérmica, caracterizando-se por erosão e descamação das mucosas conjuntival, oro-faríngea, nasal, esofágica, uretral, anal, vaginal e perineal, o que demonstra uma predilecção especial pelo epitélio pavimentoso estratificado⁷. A extensão e localização destas lesões varia de doente para doente, sendo as conjuntivais, oro-faríngeas e

uretrais as mais frequentes. Estas lesões são muito dolorosas: a nível da boca, podem mesmo obstar a uma correcta hidratação e nutrição dos doentes; a nível uretral podem levar a uma retenção urinária; a nível conjuntival é frequente o aparecimento de fotofobia. As dores provocadas pelo atingimento das mucosas, e também pelo atingimento cutâneo, obrigam frequentemente à utilização de analgésicos opiáceos.

Durante este período, a febre mantém-se alta, mesmo na ausência de complicações infecciosas, o que poderá dever-se, segundo alguns autores, à libertação de agentes pirogénicos por parte do tecido epidérmico necrosado, em particular interleucina-1 (IL-1).

Na ausência de complicações, a fase de recuperação dura geralmente de uma a três semanas, tempo necessário à reepitelização da pele e das mucosas. A velocidade de reepitelização é normalmente superior à existente em queimaduras do 2º grau de igual extensão (o que se compreende devido ao não atingimento da camada dérmica na TEN), sendo mais rápida nas áreas não sujeitas a pressão. As mucosas requerem geralmente um período de reepitelização maior que as áreas cutâneas. A febre pode manter-se até à cicatrização completa, mesmo na ausência de infecção.

Complicações

Atendendo às suas fases evolutivas acima descritas, poder-se-ia dizer que a TEN é uma doença auto-limitada e que, caso não surjam complicações, por si só não deixaria grandes sequelas⁷. Infelizmente, aqui as complicações são a regra, e constituem grave ameaça à vida das suas vítimas e ainda à qualidade de vida dos sobreviventes.

A complicação mais grave, porque frequentemente fatal, é a infecção. A sepsis constitui a principal causa de morte na TEN⁸, sendo responsável por mais de 50% dos casos fatais. De facto, a perda da barreira cutânea, provocada pela descamação da epiderme, facilita a invasão microbiana de origem exógena ou endógena. Opostamente ao que se passa nas lesões térmicas, em que a derme é também atingida pelo calor, provocando uma diminuição temporária dos microrganismos locais, aqui existe uma derme intacta, embora facilmente penetrável pelos microrganismos que, poupados pelo processo patológico, crescem livremente no meio dos exsudatos e da epiderme necrótica. Inicialmente, as lesões cutâneas são colonizadas por *Staphylococcus aureus*, mais tarde surgindo as bactérias gram-negativas, em particular a *Pseudomonas aeruginosa*, e posteriormente, em doentes tratados com antibióticos de largo espectro ou sujeitos à administração de corticosteróides, pode aparecer infecção fúngica, sendo o agente mais comum a *Candida albicans*. A coagulação intravascular dissemina-

da pode aparecer como complicação da sepsis. Os doentes com catéteres venosos centrais têm uma maior incidência de bacteriemia e de sepsis devido à maior facilidade de acesso dos agentes patogénicos à corrente sanguínea.

As complicações oculares são muito frequentes, podendo variar desde hiperemias conjuntivais ligeiras a conjuntivites purulentas e até fusão das pálpebras e do globo ocular (anquilosimblefaron), levando a cegueira completa. São provocadas pela erosão e descamação da conjuntiva, e pela fibrose subsequente, estando ainda descritos casos de lesão da córnea e do aparelho lacrimal (atrofia do ducto lacrimal).

As alterações a nível respiratório são bastante comuns e em cerca de 10 a 20% dos doentes podem mesmo levar à necessidade de ventilação artificial. Diversos factores podem ser responsabilizados pela deterioração da função pulmonar, desde a diminuição da amplitude respiratória provocada pela dor; o aparecimento de edema pulmonar por aumento da permeabilidade alvéolo-capilar¹⁰; a aspiração de detritos resultantes da descamação da mucosa oro-faríngea (e, segundo alguns autores, também traqueo-brônquica⁹), facilitando o aparecimento de bronquiólites obliterantes¹¹ e pneumonias e podendo mesmo evoluir para síndrome de angústia respiratória do adulto (ARDS)¹².

A nível do tubo digestivo, e para além da descamação oro-faríngea já referida, estão descritas erosões disseminadas a nível mais distal, salientando-se as lesões do epitélio esofágico, semelhantes à esofagite péptica, que podem conduzir ao aparecimento de disfagia e, mais raramente, de hemorragia digestiva alta, estando descrito até um caso de ruptura esofágica¹³. As lesões intestinais são menos frequentes^{6,14}, podendo manifestar-se como diarreias sanguinolentas. Embora metade dos doentes apresente um aumento moderado do valor das transaminases hepáticas, em cerca de 10% pode aparecer uma quadro de hepatite franca⁶.

As alterações hematológicas são muito comuns¹⁵, em particular a anemia, habitualmente normocítica e normocrómica, que pode ser desencadeada por vários factores, incluindo eritroblastopenia. A leucopenia é também muito frequente: a linfopenia aparece em 90% dos doentes devido a uma depleção transitória dos linfócitos T CD4⁺¹⁶; a neutropenia é observada em 30% dos casos e está geralmente associada ao aparecimento de sepsis, sendo um sinal de mau prognóstico¹⁷. A trombocitopenia é mais rara, desenvolvendo-se em 15% dos doentes¹⁸.

Estão igualmente descritas outras complicações de aparecimento mais raro, mas com implicações em termos de morbidade, tais como a estenose vaginal ou uretral, a alopecia, a perda de unhas e sobrancelhas, a formação de

quelóides e a hipo ou hiperpigmentação cutânea¹⁹.

Etiologia

Embora, como se referiu, alguns autores aceitem uma origem idiopática para a necrólise epidérmica tóxica, a grande maioria dos casos surge como uma resposta idiossincrática à administração de determinado fármaco ou droga, sendo independente da dose utilizada²⁰.

De entre os múltiplos fármacos descritos como sendo capazes de causar TEN^{3,21}, os agentes mais frequentemente envolvidos incluem sulfonamidas (que são o desencadeante mais comum nos adultos²², responsáveis por cerca de um terço dos casos¹⁸), antiepilépticos (em particular a fenitoína, que constitui o agente mais comum nas crianças¹⁹; a carbamazepina e o fenobarbital), alopurinol, penicilinas orais (ampicilina, amoxicilina) e analgésicos não esteróides de longa semi-vida (particularmente os derivados da pirazolona ou do oxicam^{3,23}). Com menor frequência, vários outros fármacos têm sido citados na literatura, desde o paracetamol a diferentes antibióticos, tuberculostáticos²⁴, antifúngicos²⁵, citostáticos²⁶, vacinas²⁷, etc. De entre as drogas responsáveis pelo aparecimento de casos de TEN, os riscos associados a cada uma delas são muito diferentes entre si, mesmo no caso de fármacos muito semelhantes. É igualmente provável que exista uma acção sinérgica entre diferentes drogas no aparecimento de TEN, assim como entre os fármacos e outros agentes químicos não medicamentosos que também têm sido responsabilizados, tais como pesticidas, fumigantes, ervas medicinais e aditivos alimentares²⁸.

Há quem atribua ainda um papel de facilitação do aparecimento da TEN a determinadas infecções virais presentes na altura da administração dos agentes indutores²⁹ (desde infecções das vias aéreas superiores ao síndrome de imunodeficiência adquirida), enquanto outros autores referem a associação frequente com determinadas doenças³⁰ tais como o lúpus eritematoso disseminado, leucemias, linfomas, reacção enxerto-*versus*-hospedeiro²³ (casos onde a mortalidade da TEN atinge os 100%²¹), colite ulcerativa e doença de Crohn. Alguns autores defendem ainda uma predisposição genética associada a determinados tipos de marcadores antigénicos do sistema HLA (B12, A-29, DR-7)^{20,31}.

Patofisiologia

A patofisiologia da TEN permanece um assunto em aberto, sendo motivo de controvérsia entre os vários autores. É, todavia, praticamente consensual a existência de um mecanismo de base imunológica³², sendo várias as pistas que apontam nesse sentido.

O facto de o intervalo de tempo entre a administração da

droga indutora e o aparecimento do quadro clínico diminuir substancialmente nos raros casos de recorrência deste síndrome (respectivamente, de 12-14 dias para menos de dois dias e, por vezes, apenas algumas horas) aponta fortemente para a existência de sensibilização primária e memória imunológica. Por outro lado, como já foi referido, é relativamente comum a associação da TEN com uma série de doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso disseminado, e até o aparecimento de síndromas de Sjögren³³ em doentes sobreviventes.

Estão também descritos casos de associação com reacções de enxerto *versus* hospedeiro (graft *versus* host)¹⁵ em doentes sujeitos a transplantes homólogos.

A evidência acumulada sugere que, ao invés de uma toxicidade humoral, mediada por autoanticorpos (cuja presença em casos de TEN raramente é descrita) ou pelo sistema do complemento, estaria em causa uma situação de citotoxicidade mediada por células^{15,18,34,35}, tendo-se demonstrado a existência de células mononucleares junto dos queratinócitos necróticos, bem como uma alteração das subpopulações linfocitárias quer no sangue periférico, quer no infiltrado de células inflamatórias³² (com linfócitos T CD4⁺ a nível da camada superior da derme e linfócitos CD8⁺ a nível da epiderme e da junção dermoepidérmica³⁶). Esta resposta imunológica, qualquer que seja a forma como actua, é certamente modulada por diversos factores, incluindo a provável existência de predisposição genética³¹ (e daí a associação com alguns fenótipos do sistema HLA), sendo também de admitir a possibilidade de uma infecção viral prévia funcionar como factor desencadeante de todo o processo^{7,16}.

Uma outra teoria proposta implica a existência de um efeito tóxico da própria droga e/ou um dos seus metabolitos¹⁸ devido à sua acumulação por deficiente metabolização, o que estaria relacionado com alterações enzimáticas congénitas ou induzidas. A favor desta hipótese pode-se citar a relativa escassez do infiltrado celular atrás referido quando comparado com a necrose epidérmica generalizada, o que não tem paralelo em situações de destruição celular semelhantes; a diminuição da capacidade de N-acetilação em doentes com TEN³⁷ e ainda o efeito benéfico da plasmaférese no seu tratamento destes doentes³⁸.

Diagnóstico

Além da presença das manifestações clínicas características já referidas (febre; necrólise cutânea extensa e dolorosa, com aspecto de roupa molhada; sinal de Nikolsky positivo; descamação oral e conjuntival, etc.), a confirmação de um diagnóstico de TEN passa pela realização de uma biópsia cutânea, cuja análise histológica revelará a existên-

cia de vacuolização da membrana basal, formação de flictenas subepidérmicas e necrose dos queratinócitos da epiderme³⁹. Em alternativa, a observação de um fragmento da pele destacada demonstrará apenas necrose em toda a espessura da epiderme, enquanto que outro método, designado por preparação de Tzanck, em que se analisa a base da flictena poderá evidenciar a presença de eosinófilos e células basais com alto rácio núcleo/citoplasma³⁹.

Diagnóstico Diferencial

O eritema multiforme (EM) e o síndrome de Stevens-Johnson (SJS) são duas condições dermatológicas que partilham algumas das características clínicas da TEN, sendo por vezes confusa, e mesmo controversa, a sua diferenciação, o que é agravado pelo facto de não ser possível fazer uma clara distinção histológica entre as três entidades⁴⁰. Alguns autores chegam ao ponto de afirmar que não se trata aqui de três doenças distintas, mas sim de variantes de um mesmo espectro nosológico, em que o EM seria a forma de apresentação menos grave e a TEN a mais letal. Chan *et al.*² propuseram alguns critérios para distinguir as três situações. Assim, seriam características do EM a existência de lesões individualizadas com menos de três centímetros de diâmetro, podendo aparecer ou não sob a forma de alvo, e atingindo menos de 20% da superfície corporal e a inexistência de envolvimento das mucosas, ou envolvimento de apenas uma área, com sintomatologia mínima. No SJS, as lesões iniciais, em alvo ou não, são também inferiores a três centímetros de diâmetro, podendo todavia coalescer, envolvendo uma área entre 10 a 20% da superfície corporal; existe sempre envolvimento de pelo menos duas áreas mucosas e a febre pode ser elevada. Na TEN, a área atingida é no mínimo de 20-30% da superfície corporal, inclui zonas não expostas aos raios solares, e apresenta-se sob a forma de grandes flictenas sobre uma base eritematosa, que coalescem em placas facilmente destacáveis (com mais de três centímetros de diâmetro); a febre é alta e há sempre envolvimento de várias mucosas.

A infecção cutânea por uma determinada estirpe de *Staphylococcus aureus* (fago II, grupo 71), responsável pela libertação de uma exotoxina específica^{35,41} pode assumir um aspecto semelhante à pele escaldada (*staphylococcal scalded skin syndrome* - SSSS), podendo por vezes ser confundida com a TEN, embora constitua uma patologia muito mais benigna, com uma baixa mortalidade (0 a 27%, segundo os diversos autores). Este síndrome é mais comum em recém-nascidos e na primeira infância, podendo em raras situações surgir em adultos imunocomprometidos^{6,20}. Embora o espectro clínico possa variar entre flictenas isoladas e extensa exfoliação, e o sinal de Nikolsky seja frequen-

temente positivo, a distinção pode ser feita pela ausência de queixas dolorosas e de envolvimento das mucosas. Histologicamente a diferenciação também é simples, pois enquanto que na TEN, como foi referido, existe necrose total da camada epidérmica da pele, com separação da derme subjacente, no SSSS a necrose epidérmica é parcial, havendo clivagem intraepidérmica a nível do estrato granuloso, não existindo atingimento dos queratinócitos³⁹, o que explica a inexistência de sequelas cicatríciais.

O *rush* escarlatiforme, provocado por *Streptococcus* do grupo A ou por *Staphylococcus aureus*, pode produzir eritema extenso, mais marcado a nível das pregas de flexão, podendo existir descamação a nível das polpas digitais, faringite e língua *em morango*³⁹.

Outro diagnóstico diferencial a ter em conta é o síndrome do choque tóxico, causado por *Staphylococcus aureus*, em que um eritema difuso é acompanhado por descamação cutânea (em particular a nível das palmas das mãos e plantas dos pés), febre e envolvimento sistémico evoluindo rapidamente para uma situação de choque.

A doença de Kawazaki (*mucocutaneous lymph node syndrome* - MCLS), é uma doença multissistémica de origem desconhecida que afecta crianças com menos de cinco anos de idade, caracterizada por febre, *rush* cutâneo polimórfico, conjuntivite, fissuras linguais e adenopatias, pelo que por vezes pode ser confundida com a TEN^{18,39}.

Tratamento

Sabendo que o aparecimento de infecção sistémica, facilitada pelo desnudamento cutâneo e pela leucopenia, é a principal causa de morte na necrólise epidérmica tóxica, o primeiro passo do seu tratamento será promover o internamento o mais precoce possível dos doentes afectados em instalações hospitalares onde esse risco seja adequadamente minimizado e onde possam ser prestados os cuidados de intensivismo médico e cirúrgico exigidos pelo seu estado clínico. Além disso, e porque estes doentes sofrem perda de calor através das zonas onde houve necrose epidérmica, acarretando desconforto, stress e aumento do metabolismo, há também necessidade de lhes proporcionar um meio ambiente com uma humidade adequada e com uma temperatura amena, entre os 30 e os 32 °C¹⁸. As Unidades de Queimados são as enfermarias que melhor reúnem estas condições, devendo os doentes ser encaminhados para aí o mais cedo possível^{29,35,42-44}, o que por si só permite uma diminuição da mortalidade^{8,29,45}. O tratamento a instituir tem, todavia, que levar em conta a existência de algumas diferenças clínicas importantes em relação ao que se passa com o doente queimado, designadamente o envolvimento da mucosa oro-faríngea que interfere com a correcta

hidratação e nutrição; o carácter mais difuso das lesões cutâneas (dificultando os acessos venosos); a maior expressão sistémica⁴⁶; a necessidade mandatória de remoção da epiderme solta e, de um modo geral, uma menor necessidade de aporte hídrico e proteico-calórico.

Após a admissão na Unidade de Queimados, deve ser feita a colheita de uma história clínica completa, dando especial atenção a informações sobre eventual exposição medicamentosa, ou química, recente. De igual forma, é necessário proceder-se a um exame físico minucioso e à determinação da área cutânea atingida (para o que se podem utilizar as cartas corporais habitualmente empregues para avaliar a extensão de queimaduras). É fundamental suspender imediatamente toda a medicação não essencial⁴⁷, incluindo obviamente a que se suspeita que possa ter desencadeado a TEN, o que contribui decisivamente para a diminuição da mortalidade⁵. Logo que possível, e numa base diária, deve também ser feita a colheita de sangue para hemograma, bioquímica e provas de coagulação, bem como a recolha frequente de amostras para análises bacteriológicas⁴⁴ (zaragatoas das áreas envolvidas; expectoração ou aspirado traqueo-brônquico; sangue e urina). A confirmação do diagnóstico exige, como já foi referido, a realização de biópsia cutânea e seu exame histológico. Para o despiste de complicações pulmonares é importante a realização de gasometrias e RX torácicos frequentes⁴².

Após o cálculo da percentagem de superfície corporal envolvida, juntamente com o peso do doente, pode determinar-se o total de fluidos necessários para reposição das perdas hidroelectrolíticas sofridas através das zonas desnudadas, utilizando-se uma das fórmulas de reposição hidroelectrolítica em doentes queimados (Parkland, Brooke, etc.), embora levando em conta que, como já foi referido, na TEN os volumes a administrar devem ser ligeiramente inferiores aos calculados para controle das queimaduras com áreas de envolvimento cutâneo semelhante⁴⁸. A administração destes fluidos, principalmente durante a fase aguda, obriga à utilização da via endovenosa, devendo ser escolhidas para inserção dos catéteres zonas não envolvidas pela necroepidermólise. Para reduzir os riscos infecciosos, o uso de catéteres periféricos é preferível à utilização de catéteres centrais, que deverão ser reservados apenas para os casos graves e durante o menor número de dias possível. O débito urinário servirá para monitorização da eficácia da fluidoterapia, com um mínimo horário aceitável de 30-50 ml, à semelhança do que se passa com as lesões térmicas. Logo que o estado do doente o permita, as sondas vesicais deverão ser removidas.

Os doentes devem também ser estimulados a fazer um reforço da sua hidratação e alimentação por via oral, embo-

ra a presença de lesões oro-faríngeas leve por vezes à necessidade de alimentação por sonda naso-gástrica⁸ e mesmo de alimentação parenteral total, o que aumenta o risco infeccioso³⁹. O risco de desenvolvimento de úlceras de stress faz com que esteja indicada a administração de anti-ácidos⁸, embora estes possam aumentar o risco de colonização bacteriana do estômago, pelo que o uso de sucralfato talvez constitua uma alternativa vantajosa. Nos casos em que se verifique estase gástrica poderão ser utilizados omeprazol ou ranitidina endovenosos.

No que diz respeito à prevenção da colonização microbiana das áreas expostas, é fundamental o isolamento do doente, a utilização de técnicas de assepsia rigorosas, a realização de balneoterapia e a aplicação de agentes antissépticos locais, a remoção das placas de descamação oral e nasal e um planeamento adequado da cirurgia. Caso se opte por um tratamento cirúrgico conservador, a balneoterapia deverá ser efectuada diariamente (e mesmo duas vezes por dia, segundo alguns autores), sendo complementada pela aplicação sobre as zonas exfoliadas de soluções de clorhexidina⁴⁸ ou de nitrato de prata a 0,5%^{29,42}, cobertas por gaze gorda. O uso de sulfadiazina de prata (Silvadene[®], Flammazine[®]), de sulfadiazina de prata em associação com nitrato de cério (Flammacerium[®]) e de acetato de mafenide (Sulfamylon[®]) está contra-indicado nestes doentes, não só por provocarem atrasos na reepitelização, mas fundamentalmente porque as sulfonamidas são dos principais agentes causais deste síndrome^{18,45}, além de terem tendência a induzir leucopenia³⁹.

Em relação ao tratamento cirúrgico, existem duas correntes de pensamento sobre as medidas a tomar. Alguns autores advogam que o doente seja levado ao bloco operatório precocemente, de preferência logo no primeiro dia, para se fazer o desbridamento das placas de necrose epidérmica já soltas ou facilmente destacáveis (com sinal de Nikolsky positivo)^{6,20,30,39}, seguido da cobertura imediata da derme exposta através da utilização de xenoenxertos^{8,45,49} cutâneos, aloenxertos cutâneos⁵⁰, membrana amniótica⁵¹, ou substitutos cutâneos sintéticos^{8,30,52}, com vista a evitar a sua exsicação e colonização por microorganismos³⁹, impedindo a invasão sistémica, a diminuir a perda de líquidos e electrólitos, a aliviar as queixas dolorosas, e a facilitar a reepitelização. A outra corrente de opinião assume um enfoque mais conservador, sustentando que apenas as placas epidérmicas já soltas e enrugadas devem ser removidas¹⁸, sob sedação endovenosa, argumentando ainda que a aplicação de substitutos cutâneos biológicos ou sintéticos não é necessária quer à sobrevivência do doente quer a uma reepitelização eficaz, uma vez que a derme está intacta, bastando apenas assegurar uma assépsia das zonas afecta-

das através da realização de balneoterapias e pensos diários com antibióticos tópicos até se obter uma nova camada epidérmica^{7,29,47}. Os defensores deste conceito alertam também para o potencial risco existente em se proceder a uma intubação endotraqueal (necessária à anestesia geral requerida pela abordagem cirúrgica mais alargada) num doente com grave estado geral e com lesões das mucosas oral e faríngea sujeitas a descamação fácil, podendo levar à contaminação da árvore traqueobrônquica e ao aparecimento de pneumonias⁷.

A administração de corticosteróides nos doentes com TEN, inicialmente utilizada por se considerar a autoimunidade como uns dos principais factores patofisiológicos deste síndrome, tem vindo progressivamente a ser posta de parte por se ter demonstrado que a sua acção imunossupressora, além de facilitar o aparecimento de complicações infecciosas, vai mascarar os sinais iniciais de um eventual quadro séptico, protelando o início do seu tratamento, com todos os riscos daí advenientes. Por outro lado, a sua utilização provoca ainda um atraso no processo de cicatrização e um maior risco de hemorragia gastrointestinal. Vários autores referem um aumento da mortalidade da TEN nos doentes tratados com estes agentes, advogando o abandono desta terapêutica^{8,19,29}. Mesmo os autores que ainda acreditam existir algumas vantagens na sua utilização^{53,54}, reconhecem que isso só se verifica com a sua administração numa fase inicial da TEN, antes do aparecimento de lesões descamativas^{45,46,54,55}.

A administração profiláctica de antibióticos sistémicos de largo espectro é desaconselhada neste tipo de doentes^{18,46}, excepto nos casos em que se verifique a existência de leucopenia⁷. Nos restantes casos, a administração destes agentes deve ser feita logo que surjam os primeiros sintomas e sinais de complicações sépticas⁴⁶ (febre ou hipotermia, oligúria, alteração do estado mental, íleo paralítico). Logo que obtidos os resultados das análises bacteriológicas, a terapêutica anti-infecciosa deve ser mandatoriamente ajustada de acordo com os resultados do teste de sensibilidade aos antibióticos. A presença de lesões fúngicas sistémicas (habitualmente candidémias) pode levar à necessidade de administração de antifúngicos sistémicos, estando geralmente indicada a utilização de anfotericina B lipossómica voriconazol ou de caspofungina, devido à sua baixa toxicidade e grande espectro de acção.

A utilização criteriosa de agentes analgésicos (preferencialmente opiáceos, devido à relação frequente da TEN com a administração de anti-inflamatórios não esteróides) e de tranquilizantes está indicada para a maioria dos doentes.

O risco de complicações tromboembólicas impõe a necessidade de administração profiláctica de heparina

standard¹⁸ ou dos seus derivados de baixo peso molecular³⁹.

A grande frequência de complicações oculares aconselha, além da administração horária de soluções antisépticas e/ou antibióticas oculares para evitar a acumulação de crostas abrasivas sobre a córnea⁴⁵, a observação diária por um Oftalmologista que procederá à libertação de eventuais sinéquias que se possam ter formado^{18,20}. De igual forma, as placas de descamação oral e nasal deverão ser removidas com cuidado, aplicando-se também antisépticos tópicos.

A fisioterapia deve ser iniciada logo no primeiro dia do internamento hospitalar para assegurar a manutenção das mobilidades articulares, sendo que a realização frequente de cinesioterapia respiratória pode contribuir eficazmente para evitar o aparecimento de atelectasias e subsequentes pneumonias⁴⁵.

A plasmaférese parece ser uma medida terapêutica promissora no tratamento da TEN^{38,56}. Embora necessitando de um acesso venoso central, é um método seguro e proporciona um alívio rápido da dor e uma cessação rápida da necrólise, permitindo assim diminuir o tempo de internamento dos doentes⁵⁶. A remoção da droga implicada e/ou dos seus metabolitos, bem como dos mediadores inflamatórios, ou mesmo de um eventual “factor necrolítico” fornece a base racional para a sua utilização nestes doentes⁴⁶.

A N-acetilcisteína, usada frequentemente como agente mucolítico, e também no tratamento da intoxicação por paracetamol, parece ter uma acção eficaz quando utilizada em altas doses no tratamento dos doentes com TEN. Supõe-se que a sua acção estará relacionada com o reforço da capacidade anti-oxidante das células, através do aumento dos níveis intracelulares de cisteína necessários para a produção de glutatião (que serve como tampão a agentes oxidantes), e/ou com a inibição da produção de citoquinas que medeiam reacções imunes, como o factor de necrose tumoral a (TNF-a) e a interleucina 1 (IL-1) e de radicais livres de oxigénio⁵⁷.

O pentoxifilino, empregue normalmente como agente hemorreológico para diminuir a viscosidade sanguínea e melhorar as condições circulatórias, foi proposto por alguns autores como mais um fármaco a considerar no tratamento da TEN^{58,59}. A sua acção neste caso dever-se-ia a interferência com a adesão dos linfócitos T aos queratinócitos e também à inibição da produção de citoquinas pelos macrófagos e queratinócitos, incluindo TNF-a, IL-1 e IL-6⁵⁸.

Tendo em conta a similitude existente entre a TEN e a fase aguda da reacção enxerto-versus hospedeiro, quer nos seres humanos quer em modelos animais⁶⁰ e ainda as alte-

rações imunológicas presentes, em particular o provável papel desempenhado pelos mecanismos de imunidade celular na necroepidermólise cutânea, é lógico pensar na hipótese de utilização de agentes imunomoduladores no seu tratamento. Vários autores advogam a utilização de ciclosporina^{60,61}, baseando-se na suas acções inibitórias quer sobre a actividade dos linfócitos T e os macrófagos, quer sobre a acção de citocinas como o TNF-a e a IL-2, quer ainda sobre a apoptose a nível dos queratinócitos, mecanismo primariamente responsável pela morte destas células⁶¹. Todavia não deixam de salientar o risco existente em administrar uma droga imunossupressora a doentes já por si imunocomprometidos^{60,61}, pelo que é recomendada a sua prescrição em baixas doses e durante períodos curtos, ainda não estabelecidos definitivamente⁶¹. Partindo da mesma base racional, ou seja, inibição da imunidade celular e da acção das citocinas, outros autores defendem uma alternativa que consiste na administração de ciclofosfamida⁶², agente citotóxico habitualmente utilizado no tratamento de neoplasias, que, todavia, apresenta as mesmas desvantagens referidas para a ciclosporina.

Prognóstico

Existem uma série de factores clínicos e laboratoriais habitualmente associados a um pior prognóstico nos doentes com TEN. Entre os primeiros são de salientar o atingimento de áreas cutâneas extensas, o atraso em suspender a medicação não essencial⁵, a idade avançada, um mau estado geral prévio, a ingestão de múltiplas drogas, a necessidade de muitas transfusões sanguíneas e ainda um tempo de reepitelização alargado das zonas afectadas (mais de nove dias). Das provas laboratoriais, a que está mais consistentemente associada a uma maior mortalidade é a neutropenia persistente, que denota uma menor capacidade de resistência aos agentes infecciosos. Também associado a uma maior morbidade e mortalidade há um factor logístico muito importante que consiste no atraso (mais de 48 horas) em transferir estes doentes para uma unidade de cuidados intensivos com condições adequadas ao seu tratamento, ou seja, para uma Unidade de Queimados^{45,63}.

Protocolo de Tratamento da Negrólise Epidérmica Tóxica

Após extensa revisão bibliográfica e discussão entre os membros do Corpo Clínico da Unidade de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra e colegas de diversas Especialidades, foi possível adoptar um protocolo para tratamento da necrólise epidérmica tóxica, actualmente em vigor e com o qual se têm obtido bons resultados:

1- Colheita de história clínica, com especial atenção para: exposição recente a fármacos, pesticidas e produtos *naturais*;

- factores associados a um risco acrescido de TEN (infeções virais, lúpus, doenças hematológicas, doença intestinal inflamatória, reacção enxerto-*versus*-hospedeiro, exposição a RX, etc.);

- factores de mau prognóstico (atraso no encaminhamento para Unidade de Queimados, grande área afectada, neutropenia persistente, alteração da função renal, idade avançada, mau *status* nutricional, ingestão de múltiplas drogas, etc).

2 - Avaliação da área afectada, à entrada, utilizando as cartas corporais habitualmente empregues nos doentes queimados.

3 - Estabelecimento do plano de acção:

a) suspensão de toda a medicação não essencial e proibição da administração de corticosteróides;

b) biópsia cutânea (para confirmar o diagnóstico clínico);

c) instituição de fluidoterapia endovenosa (recorrendo às fórmulas dos queimados e controlando a diurese, que deverá ser de 30-50 ml/h);

d) realização de análises clínicas diárias (hemograma completo; bioquímica completa; provas de coagulação) e colheita frequente, pelo menos bissemanal, de amostras (exsudatos cutâneos, sangue, urina, expectoração ou aspirado brônquico, pontas de catéteres centrais) para exames bacteriológicos e testes de sensibilidade aos antibióticos;

e) realização de RX torácicos e gasometrias sempre que houver dúvidas sobre as condições respiratórias do doente e, no mínimo, numa base bissemanal;

f) prevenção das úlceras de stress com sucralfato oral ou, caso não seja possível, com omeprazol ou ranitidina endovenosos;

g) analgesia com agentes opiáceos;

h) sedação com benzodiazepinas;

i) profilaxia das trombozes venosas profundas heparinas de baixo peso molecular, por via subcutânea;

j) prescrição de uma dieta com elevado teor proteico-calórico;

l) prevenção de problemas oculares mediante observação diária por um Oftalmologista, com medicação oftalmológica apropriada (lágrimas artificiais, soluções anti-sépticas, antibióticos tópicos) e libertação de aderências sempre que necessário;

m) instituição de fisioterapia articular e respiratória, sob vigilância de especialista em Medicina Física e de Reabilitação;

n) instituição de oxigenoterapia por sonda ou de venti-

lação assistida de acordo com estado clínico e gasometrias;
o) prevenção da colonização microbiana das áreas expostas com:

- técnicas de assepsia rigorosas;
- balneoterapia diária, sob sedação endovenosa e com utilização de solução de clorhexidina;
- remoção das placas de descamação oral e nasal;
- cirurgia precoce, com remoção de áreas de epiderme soltas;

- cobertura das zonas expostas com aloenxertos cutâneos ou substitutos sintéticos (Omiderm®);

p) instituição de antibioterapia apenas face a sinais clínicos e/ou laboratoriais de infecção (o uso profilático está contraindicado, excepto nos doentes com neutropenia persistente), utilizando antibióticos de largo espectro e corrigindo de acordo com os testes de sensibilidade;

q) administração de plasma humano inactivado e instituição de perfusão endovenosa de heparina (20.000 U.I./dia) face a aumentos súbitos do valor dos produtos de degradação da fibrina (PDF's);

r) administração de N-acetilcisteína em altas doses (2 g, 4 id), por via endovenosa;

s) instituição de plasmaférese terapêutica – habitualmente são suficientes três sessões em dias alternados.

CASO CLÍNICO

O caso clínico a seguir descrito, de um dos doentes tratados na Unidade de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra, ilustra o quadro clínico habitual, a aplicação e o resultado do protocolo de tratamento exposto e ainda as sequelas que eventualmente surgem neste síndrome.

NSGC, 16 anos de idade, raça negra, sem antecedentes clínicos significativos, deu entrada na Unidade de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra em 18.06.2001, apresentando então lesões cutâneas eruptivo-descamativas em cerca de 46% da superfície corporal, dispersas por todo o corpo, à excepção dos pés. A nível dos membros superiores e inferiores e do abdómen essas lesões assumiam o aspecto de pequenas flictenas com contorno eritematoso (Figura 1.a), enquanto que na face, dorso, tórax e face anterior dos joelhos confluíam em placas de descamação fácil, com sinal de Nikolsky positivo (figura 1.b). A doente apresentava igualmente atingimento das mucosas oral e ocular (Figura 1.c), encontrando-se febril (picos superiores a 39 °C) e bastante queixosa.

Colhida a história clínica verificou-se que no dia 13.06.2001 a doente tinha sido medicada com paracetamol oral, devido a queixas de cefaleias. Em 16.06.2001, devido ao aparecimento das primeiras lesões cutâneas, de febre e

Fig. 1: Caso Clínico – Aspecto à Entrada na Unidade de Queimados

a) Atingimento do tórax e distribuição centrípeta das lesões



b) Atingimento do dorso, com desprendimento de placas de epiderme, e característica imagem de "roupa molhada"



de prurido recorreu ao Serviço de Urgência de um hospital distrital, de onde teve alta, tendo-lhe sido recomendado que aumentasse a frequência da administração de paracetamol, subindo para 1 g de duas em duas horas. Em 17.06.2001, o agravamento da sua situação clínica fez com

c) *Envolvimento das mucosas ocular e oral*

que acabasse por ser internada no Centro Hospitalar de Coimbra, onde foi diagnosticada necrólise epidérmica tóxica, pelo que a doente foi transferida para a Unidade de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra no dia seguinte. É de referir ainda, pelas eventuais implicações etiológicas, que a doente tinha feito uma refeição num restaurante chinês em 10.06.2001.

A doente cumpriu o protocolo de internamento habitual da Unidade de Queimados, e, além da instituição de fluidoterapia endovenosa, foi medicada com enoxaparina (20 mg, SC, id); sucralfato (1 g, oral, 6 id); N-acetilcisteína (200 mg, oral, 3 id); morfina (5 mg, IV, SOS) e ainda pomada de oxitetraciclina, que foi aplicada a nível ocular (3 id). Em 19.06.2001, a doente foi sujeita a uma sessão de balneoterapia sob sedação endovenosa, com utilização de uma solução de clorhexidina, após o que seguiu para o Bloco Operatório, tendo-se efectuado a remoção de todos os tecidos desvitalizados já destacados da derme, com aplicação de substituto cutâneo sintético (Omiderm[®]) sobre as áreas desnudadas. Posteriormente, e com uma frequência em média trissemanal, a doente fez várias outras sessões de balneoterapia, sendo reaplicado o substituto cutâneo sempre que necessário.

Em 20.06.2001, a doente mantinha-se febril, apresentan-

do leucopenia ($4000/\text{mm}^3$) e produtos de degradação da fibrina (PDF's) aumentados (3,1 mg/ml), pelo que foi revista a tabela terapêutica, passando a fazer N-acetilcisteína endovenosa em altas doses (2 g, 4 id) e iniciando antibioterapia com ceftazidima (1 g, IV, 3 id). A presença de tosse e dispnéia discreta, associada a uma gasometria com uma pO_2 de 56%, levou ainda a que fosse instituída oxigenoterapia por sonda nasal, com um débito de 8 litros por minuto. Nesse mesmo dia a doente fez a primeira sessão de plasmáfereze. Em 21.06.2001, verificava-se uma melhoria clínica, tendo sido feita administração de plasma humano inactivado. Em 22.06.2001, foi feita nova sessão de plasmáfereze. Em 23.06.2001 a doente já apresentava uma gasometria com pO_2 de 100%, embora a presença de anemia (com uma hemoglobina de 9 g/dl) e PDF's no valor de 3,3 mg/ml tivessem levado à necessidade de administração de duas unidades de eritrócitos e mais três unidades de plasma humano inactivado. Em 24.06.2001 a melhoria da situação respiratória permitiu a redução da administração de oxigénio para 4 l/min (sendo totalmente suspensa em 9.07.2001). Em 25.06.2001, a doente foi sujeita à última sessão de plasmáfereze, encontrando-se já subfebril, com 8.400 leucócitos/ mm^3 , 1,7 mg/ml de PDF's e 11,8 g/dl de hemoglobina.

O estado clínico da doente continuou a evoluir favoravelmente, tendo sido suspensa a administração de ceftazidima e de N-acetilcisteína em 29.06.2001. Sob o ponto de vista cutâneo (e também a nível da mucosa oral) houve uma reepitelização sustentada e relativamente rápida, permitindo a alta para o domicílio em 13.07.2001.

Durante todo o internamento, a doente foi observada diariamente por um Oftalmologista, que procedeu ao desbridamento dos fundos de saco conjuntivais sempre que necessário (Figura 2).

Fig. 2: *Caso Clínico – Atingimento Ocular*

Observada periodicamente na Consulta Externa de Queimados dos Hospitais da Universidade de Coimbra, verificou-se uma boa evolução das suas lesões, havendo todavia a referir algumas sequelas. A doente apresenta hipocromia cutânea ligeira a nível da face (Figura 3.a) e manchas hipocrômicas acentuadas nas áreas atingidas do tronco anterior, dorso e membros (Figura 3.b). A existência de pequenas áreas de cicatrização hipertrófica a nível dorsal (Figura 3.c) levou a que fosse instituída pressoterapia mediante uso de colete compressivo. A doente tem sido ainda aconselhada a fazer hidratação cutânea com creme gordo e a utilizar protectores solares.

A nível ocular, há a salientar a presença de fotofobia e epífora ligeiras e ainda uma rarefacção dos cílios palpebrais (Figura 3.a), sem alterações da acuidade visual, estando a doente a ser seguida também na Consulta Externa de Oftalmologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra .

Fig. 3: Caso Clínico – Follow-up aos 18 meses

a) Alterações pigmentares na face e perda de cílios



b) Manchas hipocrômicas extensas no tórax e membros superiores



c) Cicatrização hipertrófica e despigmentação cutânea a nível dorsal



CONCLUSÃO

A grande mortalidade e morbilidade associadas à necrólise epidérmica tóxica, faz com que seja necessária a familiarização de todos os profissionais de saúde com este síndrome, particularmente a nível dos Centros de Saúde e Hospitais Concelhios e Distritais, tendo em conta o elevado risco resultante de um diagnóstico e terapêutica tardios. Em todos os casos que cursam com erupções eritematosas ou bolhosas associadas à ingestão medicamentosa, este deve ser um diagnóstico diferencial a ser sistemática e precocemente excluído. A transferência imediata para hospitais equipados com Unidades de Queimados deverá ser feita rotineiramente nos casos suspeitos. A suspensão precoce de toda a medicação não essencial é vital, sendo susceptível de interferir com o prognóstico do doente. A abordagem destes doentes é similar à abordagem do doente queimado, existindo sinais promissores no que diz respeito a novas formas de tratamento, atrás referidas, que deverão ser tidas em conta e, na medida do possível, implementadas no doente com TEN. A existência de um protocolo de tratamento nas Unidades especializadas, necessariamente incompleto e em permanente actualização, assegura o mínimo de standardização fundamental para proporcionar ao doente os cuidados adequados, permitindo simultaneamente a comparação dos resultados obtidos.

BIBLIOGRAFIA

1. LYELL A: Toxic Epidermal Necrolysis: An eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68: 355-361
2. CHAN HL, STERN RS, ARNDT KA et al: The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1990; 126: 43-47
3. GUILLAUME JC, ROUJEAU JC, REVUZ J, PENSO D et al: The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's Syndrome). *Arch Dermatol* 1987; 123: 1166-1170
4. COETZER M, VAN DER MERWE AE, WARREN BL: Toxic epidermal necrolysis in a burn patient complicated by acute pancreatitis. *Burns* 1998; 24: 181-183

5. GARCIA-DOVAL I, LECLEACH L, BOCQUET H, OTERO XL et al: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome: does withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000; 136: 323-327
6. REVUZ J, PENSO D, ROUJEAU JC, GUILLAUME JC et al: Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1160-1165
7. HALEBIAN PH, SHIRES GT: Burn unit treatment of acute, severe exfoliating disorders. *Ann Rev Med* 1989; 40: 137-147
8. HEIMBACH DM, ENGRAV LH, MARVIN JA, HARNAR TJ et al: Toxic epidermal necrolysis: a step forward in treatment. *JAMA* 1987; 257 (16): 2171-2175
9. TIMSIT JF, MION G, ROUYER N, LEGULLUCHE Y et al: Bronchopulmonary distress associated with toxic epidermal necrolysis. *Int Care Med* 1992; 18: 42-44
10. LYELL A: Toxic epidermal necrolysis (the scalded skin syndrome): a reappraisal. *Br J Dermatol* 1979; 100: 69-86
11. MCIVOR RA, ZAIDI J, PETERS WJ, HYLAND RH: Acute and Chronic Respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1996; 17 (3): 237-240
12. WALLIS C, MCCLYMONT W: Toxic epidermal necrolysis with adult respiratory distress syndrome. *Anaesthesia* 1995; 50: 801-803
13. PARRILLA P, RODRIGUEZ JM, SORIA V: Rotura esofágica como complicación del síndrome de Lyell. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 719
14. ZWEIBAUM B, COHEN H, CHANDRASOMA P: Gastrointestinal involvement complicating Stevens-Johnson syndrome. *Gastroenterology* 1986; 91: 469-474
15. GOENS J, SONG M, FONDU P, ACHTEN G: Haematological disturbances and immune mechanisms in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1986; 114: 255-259
16. ROUJEAU JC, MORITZ S, GUILLAUME JC et al: Lymphopenia and abnormal balance of T-lymphocyte subpopulations in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol Res* 1985; 277: 24-27
17. WESTLY ED, WECHSLER HL: Toxic epidermal necrolysis – granulocytic leukopenia as a prognosis indicator. *Arch Dermatol* 1984; 120: 721-726
18. ROUJEAU JC, CHOSIDOW O, SAIAG P, GUILLAUME JC: Toxic epidermal necrolysis (Lyell Syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990; 23: 1039-1058
19. RUIZ-MALDONADO R: Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2 and 3: Study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 623-635
20. AVAKIAN R, FLOWERS FP, ARAUJO OE, RAMOS-CARO FA: Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 69-79
21. HENG MC: Drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1985; 113: 597-599
22. LYELL A: A review of toxic epidermal necrolysis in Britain. *Br J Dermatol* 79: 662-671, 1967.
23. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell Syndrome) – incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990; 126: 37-42
24. NANDA A, KAUR S: Drug-induced toxic epidermal necrolysis in developing countries. *Arch Dermatol* 1990; 126: 125
25. TAYLOR B, DUFFILL M: Toxic epidermal necrolysis from griseofulvin. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 565-567
26. REED KM, SOBER AJ: Methotrexate induced necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1983; 8: 677-678
27. SHOSS RG, RAYHANZADEH S: Toxic epidermal necrolysis following measles vaccination. *Arch Dermatol*, 1974; 110: 766-770
28. CALLAWAY JL, TATE WE: Toxic epidermal necrolysis caused by “gin and tonic”. *Arch Dermatol* 1974; 109: 909
29. HALEBIAN PH, CORDER VJ, MADDEN MR: Improved Burn Center Survival of Patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986; 204: 503-512
30. KUCAN JO: Use of Biobrane in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1995; 16: 324-328
31. ROUJEAU JC, HUYNH TN, BRACQ C: Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1171-1173
32. GOLDSTEIN SM, WINTROUB BW, ELIAS PM, WUEPPER KD: Toxic epidermal necrolysis – unmuddying the waters. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1153-1156
33. ROUJEAU JC, PHILIPPOTEAU C, KOSO M et al: Sjögren-like syndrome following toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1985; 1: 609-611
34. ROUJEAU JC, DUBERTRET L, MORITZ S et al: Involvement of macrophages in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1985; 113: 425-430
35. YARBROUGH DR: Experience with toxic epidermal necrolysis treated in a burn center. *J Burn Care Rehabil* 1996; 17: 30-33
36. MIYAUCHI H, HOSOKAWA H, AKAEDA T, IBA H, ASADA Y: T-cell subsets in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 851-857
37. DIETRICH A, KAWAKUBO Y, RZANY B et al: Low N-acetylating capacity in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol* 1995; 4: 313-316
38. KAMANABROO D, SCHMITZ-LANDGRAF W, CZARNEZTKY BM: Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1548-1549
39. DOLAN PA, FLOWERS FP, ARAUJO OE, SHERERTZ EF: Toxic epidermal necrolysis. *J Emerg Med* 1989; 7: 65-69
40. BASTUJI-GARIN S, RZANY B, STERN RS, SHEAR NH et al: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-96
41. ELIAS PM, FRITSCH P, EPSTEIN EH: Staphylococcal scalded skin syndrome. *Arch Dermatol* 1977; 113: 207-219
42. PRUITT BA: Burn treatment for the unburned. *JAMA* 1987; 257 (16): 2207-2208
43. GREEN D, LAW E, STILL JM: An approach to the management of toxic epidermal necrolysis in a burn center. *Burns* 1993; 19 (5): 411-414
44. ZOLTIE N, VERLENDE P, O’ NEILL TJ, MCKENZIE AW: Lyell’s syndrome on a burns unit. *Burns* 1994; 20 (4): 368-370
45. TAYLOR JA, GRUBE B, HEIMBACH DM, BERGMAN AB: Toxic epidermal necrolysis – a comprehensive approach. *Clin Ped* 1989; 28 (9): 404-407
46. REVUZ J, ROUJEAU JC, GUILLAUME JC, PENSO D et al: Treatment of toxic epidermal necrolysis – Créteil’s experience. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1156-1158
47. STERN RS: Improving the outcome of patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 2000; 136: 410-411
48. KHOO AK, FOO CL: Toxic epidermal necrolysis in a burns centre: a 6-year review. *Burns* 1996; 22 (4): 275-278
49. DEMLING RH, ELLERBE S, LOWE N: Burn unit management of toxic epidermal necrolysis. *Arch Surg* 1978; 113: 758-759
50. BIRCHALL N, LANGDON R, CUONO C, MCGUIRE J: Toxic epidermal necrolysis: an approach to management using cryopreserved allograft skin. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 368-372
51. PRASAD JK, FELLER I, THOMSON P: Use of amnion for the treatment of Stevens-Johnson syndrome. *J Trauma* 1986; 26: 945-946
52. GOHMAN-YAHR M: Successful treatment of toxic epidermal necrolysis with calcium sodium alginate fiber. *Int J Dermatol* 1996; 35 (11): 834-835
53. ANHALT G, SNEILING CF: Toxic epidermal necrolysis. *Plast Rec Surg* 1978; 61 (6): 905-910
54. PASRICHA JS, KHAITAN BK, SHANTHARAMAN R, MITAL A et al: Toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1996; 35 (7): 523-527
55. STABLES GI, LEVER RS: Toxic epidermal necrolysis and systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1993; 128: 357
56. CHAIDEMENOS GC, CHRYSOMALLIS F, SOMBOLOS K, MOURELLOU O et al: Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 218-221
57. REDONDO P, DE FELIPE I, DE LA PEÑA A, ARAMENDIA JM, VANACLOCHA V: Drug-induced Hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis. Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol* 1997; 136: 645-646
58. REDONDO P, DE ERENCHUN FR, IGLESIAS ME, MONEDERO P et al: Toxic epidermal necrolysis. Treatment with pentoxifylline. *Br J Dermatol* 1994; 130: 688-689
59. SANCLIMENTE G, DE LA ROCHE CA, ESCOBAR CE, FALABELLA R: Pentoxifylline in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Int J Dermatol* 1999; 38: 878-879
60. ZAKI I, PATÉL S, REED R, DALZIEL KL: Toxic epidermal necrolysis associated with severe hypocalcemia, and treated with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1995; 133: 337-338
61. PAQUET P, PIÉRARD GE: Would cyclosporin A be beneficial to mitigate drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Dermatology* 1999; 199: 198-202
62. HENG MC, ALLEN SG: Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25: 778-786
63. ARÉVALO JM, LORENTE JA: Tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 27-31