

UN CAZ DE SINDROM STEVENS JOHNSON LA COPIL

**Conf. Univ. Dr. Cristina Oana Mărginean, Prof. Dr. Maria Despina Baghiu,
Asist. Univ. Dr. Carmen Duicu, Prep. Univ. Dr. Ana Maria Pitea,
Șef Lucr. Dr. Claudiu Mărginean**

Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie Tg. Mureș

REZUMAT

Prezentăm cazul unui băiat de 9 ani cu epilepsie refractară la tratamentul anterior, diagnosticat cu sindrom Stevens Johnson apărut după introducerea în tratament a Lamictalului. Băiatul a prezentat febră, exantem polimorf maculo-papulo-eritematos, cu elemente veziculo-buloase generalizate și denudare tegumentară, conjunctivită, leziuni bucale. Pneumonia asociată am interpretat-o ca afectare a mucoasei tractului respirator inferior din cadrul sindromului Stevens Johnson. Evoluția bolii a fost favorabilă după doze mari de imunoglobuline intravenos.

În concluzie, deși incidența sindromului Steven Johnson este mică la copil, pediatrii trebuie să fie conștienți de posibilitatea apariției ei (chiar după antiepileptice – Lamictal), iar utilizarea imunoglobulinelor IV, deși controversată, administrată în doze mari pare că duce la vindecarea bolii.

Cuvinte cheie: Sindrom Stevens Johnson, copil, epilepsie, Lamotrigin (Lamictal)

Un băiat în vârstă de 9 ani, cunoscut cu epilepsie cu crize focale motorii, fără manifestări paroxistice de 1 an și 9 luni, cu recomandare de scădere a dozelor de Depakine (valproat de sodiu, acid valproic) și înlocuirea treptată a acestuia cu Lamictal (doze progresiv crescânde), aflat în a doua săptămână de tratament, se prezintă cu febră, exantem polimorf maculo-papulo-eritematos, discret pruriginos, duros, tuse seacă, inapetență, dificultăți de deglutiție, modificarea stării generale.

Copilul prezintă hiperemie conjunctivală, piele fierbinte, exantem generalizat, cu tendință la confluență, cu elemente veziculo-buloase (cu conținut sero-citrin sau tulbure) dureroase la nivelul axilelor, plicilor coatelor, flancurilor abdominale, inghinal, inclusiv în regiunea organelor genitale externe - bule cu conținut serocitrin și bule decapate în regiunea prepușială, sialoree, buze uscate, fisurate, cu fulginozități, mucoasa bucală cu leziuni aftoase, ulceratii, limba saburală, cu depozite albicioase aderente, faringe dificil de examinat din cauza trismusului, amigdale hipertrofice, hiperemice, crip-

tice, cu secreții mucoase, vâscoase, gălbui, adenopatie latero-cervicală, respirație orală, superficială (copil suferind).

Pe lângă aceasta, copilul prezenta semne clinicoradiologice de pneumonie, angină și adenoidită acută. Inițial, până când nu au existat elemente veziculoase la nivelul pielii, a feței, ochilor, a fost interpretat ca o stomatită aftoasă asociată pneumoniei (debutată ca o infecție acută de căi respiratorii superioare). Ulterior au apărut papule, vezicule, bule, plăci urticariene și eritem confluent care s-au transformat în leziunile tipice de eritem polimorf, cu zone extinse de piele decapate, cu localizare orală, nazală, oculară (conjunctivită), uretrală, gastro-intestinală, copilului prezentând grețuri și cefalee; am interpretat cazul ca un sindrom Stevens-Johnson, iar pneumonia ca o afectare a membranei mucoase a tractului respirator inferior în contextul bolii (1).

Datele de laborator au evidențiat: anemie – hemoglobina (Hgb) 10,8 grame pe decilitru, leucocitoză (10.470) cu predominanță granulocitelor (frotiul periferic evidențiază: Nesegmentate 5%,

Adresa de corespondență:

Conf. Univ. Dr. Cristina Oana Mărginean, Universitatea de Medicină și Farmacie Tg. Mureș, Str. Gh. Marinescu Nr. 38, Târgu Mureș

Segmentate 34%, Eozinofile 6%, Bazofile 0%, Monocite 20%, Limfocite 34%; normocromie, rare poilocromatofile, hematii între 6,5-8,7 μ , ovalocite; trombocite prezente), VSH = 30; PCR = 45,12 mg/l; ASTRUP (ziua 1) pH 7,47; PCO₂: 34; PO₂: 48; Na 137; K: 2,8; Ca: 0,5; Gly: 86 Mg%; HCO₃: 24,7; BE ECF: 1.

Coagulograma (ziua 1): TP: 11,8 sec, TP: 112,8%, INR: 0,95.

Radiografia toracică desen interstițial accentuat bilateral; hemocultura a fost negativă, iar ecografia abdominală a evidențiat hepato-splenomegalie moderată.

Restul testelor de laborator efectuate la internare și în evoluție sunt prezentate în Tabelul 1.

Pe perioada internării s-a sistat tratamentul cu Lamictal și a beneficiat de tratament igienico-dietetic, de rehidratare și reechilibrare hidro-electrolitică (conform ionogramei și valorilor Astrup) și tratament medicamentos complex: terapie antibiotică sistemică (cefalosporine de generația a 3-a: Fortum 100 mg/kg/zi); pentru managementul bolii comițiale s-a recurs la Fenobarbital; s-a efectuat toaletă riguroasă a leziunilor cutanate, anestezice locale (pentru reducerea durerii), ariile denudate au fost acoperite cu soluție Burow. Pentru sindromul Stevens Johnson propriu zis am administrat doze mari de Imunoglobulină IV (3 x 5 g) timp de 5 zile. Am evitat folosirea corticosteroizilor, a căror utilizare este controversată (2-5).

Evoluția clinico-biologică a fost lent favorabilă. La externare: Hgb 11g/l, Htc 34,6 %, MCV 87,26 fL, Leucocite 4.100 (cu 1.400 granulocite)/mm³, trombocite 256.000/mm³; PCR 5,57 mg/l; VSH 34 mm/h, GOT 37U/L, GPT 33 U/L, γ GT 103 U/L.

După 16 zile de tratament susținut în clinica noastră, pacientul s-a externat vindecat, cu para-

metrii biologici ameliorați/în limite normale, dar încă cu modificări ale transaminazelor, care s-au normalizat după o lună de hepatoprotectoare.

Sdr. Stevens Johnson, considerat inițial ca fiind de cauză infecțioasă, este privit astăzi ca o reacție imun-mediată la diverse preparate farmaceutice, peste 100 droguri fiind raportate a cauza această afecțiune tegumentară amenințătoare de viață (6); cu mai mare frecvență sunt implicate antiinflamatoarele non-steroidiene și antibioticele (6-8). În plus, este o tulburare de hipersensibilitate mediată de complexe imune, care poate fi cauzat de multe medicamente, infecții virale și boli maligne (1).

Mulți autori consideră că Sindromul Stevens-Johnson (SJS) și Necroliza Epidermică Toxică sunt manifestări diferite ale aceleiași boli. În acest sens este emisă și o clasificare (9):

- Sindromul Stevens-Johnson – o „formă minoră a Necrolizei Epidermice Toxice” < 10% din suprafața corpului detașată;
- Suprapunerea Sindromului Stevens-Johnson/ Necroliza Epidermică Toxică – detașarea a 10-30% din suprafața corpului;
- necroliza epidermică toxică – Detașamentul de mai mult de 30% BSA;
- Necroliza Epidermică Toxică – detașarea a mai mult de 30% din suprafața corpului.

Morbiditatea și mortalitatea în Sindromul Stevens Johnson a fost evaluată inițial prin gradul de întindere al leziunilor cutanate. Ulterior s-a folosit scorul SCORTEN (1), care este mai complex, cuprinzând: vârsta > 40 ani, malignități, frecvența cardiacă > 120/minut, procentul inițial de detașare epidermică >10%, nivelul ureei > 10 mmol/L, glucoza serică >14 mmol/L, bicarbonat < 20 mmol/L, permițând astfel o apreciere mai bună a riscului de deces în această boală. Conform acestei

TABELUL 1. Analize de laborator – la internare și în evoluție

La internare	Bi Totală (mg/dl)		Bi Directă (mg/dl)		Ca	Mg	Cl (mEq/l)		Fier (μ mol/l)	Colesterol (mg/dl)	TG
	0,33		0,23		2,2	0,85	103		3,5	126,9	133,9
	GOT (U/l)	GPT (U/l)	γ GT (U/l)	LDH (U/l)	Uree (mg/dl)	Creatinină (mg/dl)	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	VSH (mm/h)	PCR	
Ziua 1	83	83	179	212	16,5	0,49	131	4,1	34	45,12	
În evoluție	GOT (U/l)	GPT (U/l)	γ GT (U/l)	LDH (U/l)	Uree (mg/dl)	Creatinin (mg/dl)	Na	K	ESR (mm/h)	CRP	
Ziua 3	76	99		288	19	0,55	131	5,5	31	21,31	
Ziua 8	38,5	43,56	251		24,8	0,54			30	12,84	
Ziua 12	37	22	113	203	17,8	0,51	136	4,6	26		
Ziua 15	37	33	103		19,2	0,47	133	5,4	3	5,57	

Legenda: Bi = bilirubină; Ca = calciu; Mg = magneziu; TG = trigliceride; GOT (AST) = glutamat oxalacetat transaminază; GPT (ALT) = glutamat piruvat transaminază; γ -GT = gama-glutamil transpeptidază; LDH = lactat dehidrogenază; Na (natriu) = sodiu; K = potasiu; VSH = viteza de sedimentare a hematiilor; PCR = proteina C-reactivă

evaluări cazul nostru avea un scor de 2, deci un risc de mortalitate de 12,1%.

Diverse studii au raportat anumite antiepileptice cauzând Sindrom Stevens Johnson (frecvent fiind implicată carbamazepina, adesea când este utilizată pentru controlul durerii) (10) sau cel puțin erupții medicamentoase, sau rash morbiliform (carbamazepină, fenitoină/fenobarbital) (7). Posibilitatea asocierii lamotrigin cu rash tegumentar grav este cunoscută încă de la începuturile utilizării acestui antiepileptic, chiar ca monoterapie (11) și, de asemenea, s-a sugerat posibilitatea unei interacțiuni între valproat și lamotrigină care ar putea determina Sindrom Stevens Johnson (12).

Mockenhaupt et al a subliniat faptul că cele mai multe cazuri de SJS indus de anticonvulsivante apar în primele 60 de zile de utilizare (13).

Boala debutează de obicei ca o infecție acută de căi respiratorii superioare cu febră, cefalee, mialgii, artralгии, ca apoi în perioada de stare să apară manifestările clinice tipice cu papule, vezicule, bule, plăci urticariforme sau eritem confluent. Centrul leziunilor poate deveni necrotic cu bule, cu denudare tegumentară. Erupțiile cutanate pot fi limitate la orice zonă a organismului, cel mai adesea trunchi. Se pot asocia: conjunctivită, cu ulcere corneene, leziuni ale cavității bucale (stomatită aftoasă), uretrită, balanită, vulvo-vaginită erozivă, epistaxis, convulsii, comă etc. (1)

Tratamentul se face într-un serviciu de terapie intensivă și constă în reechilibrare hidro-electrolitică și acido-bazică, stabilizare hemodinamică, analgetice (pentru combaterea durerii), managementul leziunilor cutanate (cu soluții saline, soluție Burow), al leziunilor orale, aneste zice topice etc.

Sunt discuții referitoare la beneficiul terapiei de tipul: corticosteroizi, ciclofosfamide, plasmafereză, hemodializă și imunoglobuline.

Utilizarea steroizilor sistemici rămâne controversată. Unii autori îi contraindică din considerente de diagnostic – dificultăți de diagnostic diferențial între SSJ și epidermoliza necrotică, acesta fiind posibil doar în formele acute de boală, alții consideră că evoluția epidermolizei buloase se înrăutățește după corticosteroizi (cresc morbiditatea și mortalitatea) și se asociază cu incidență mai mare a complicațiilor (14). Din punct de vedere oftalmologic, unii autori susțin reducerea determinărilor oculare odată cu corticoterapia (2-4), alții, au ajuns la concluzia că steroizii IV și tratamentul cu imunoglobuline nu îmbunătățesc rezultatul (14). Oftalmologii susțin rolul benefic al tratamentului afectării oculare cu membrană amniotică (15).

Într-un amplu studiu european conceput pentru a evalua eficacitatea diferitelor tratamente, Studiul EuroSCAR „nu s-au găsit suficiente dovezi pentru nici unul dintre tratamentele aplicate“ (16).

Folosirea corticosteroizilor sistemici este controversată, dar se pare că dozele mari sunt utile în stadiile inițiale. Imunoglobulinele umane intravenos au fost descrise ca utile atât ca tratament, cât și în profilaxie (17).

În concluzie, deși incidența Sindromului Stevens Johnson este mică la copil, pediatrii trebuie să fie conștienți de posibilitatea apariției sale (chiar după antiepileptice – Lamictal), iar utilizarea Ig IV, deși controversată, administrată în doze mari a dus în cazul nostru la remisia simptomelor și vindecarea leziunilor.

Această lucrare este elaborată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU), finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU / 89 / 1.5/S/60782”.

A case of Stevens Johnson syndrome in child

Cristina Oana Marginean, Maria Despina Baghiu, Carmen Duicu, Ana Maria Pitea, Claudiu Marginean

Faculty of Medicine, University of Medicine and Pharmacy Tg. Mures

ABSTRACT

We present a 9-year-old boy with epilepsy refractory to previous treatment diagnosed with Stevens Johnson syndrome appeared after the introduction of Lamictal in treatment. The boy had fever, polymorphous exanthema, papulopustular erythematous, bullous generalized vesiculobullous elements and skin denudation, conjunctivitis, mouth lesions. We have interpreted the associated pneumonia as a damage of a lower respiratory tract mucous membranes within Stevens Johnson syndrome. The evolution of the disease was favourable after high doses of Ig IV (intravenous immunoglobulin).

In conclusion, even if the Steven Johnson syndrome incidence is low in children, pediatricians should be aware of the possibility of its reggression (even after antiepileptics - Lamictal), and even if the use of Ig IV is controversial, it leads to healing when is given in high doses.

Key words: Stevens Johnson syndrome, child, epilepsy, Lamotrigine (Lamictal)

A 9-year-old boy with a history of epilepsy with focal motor seizures, 1 year and 9 months seizures free, with recommendation to decrease the doses of Depakine (sodium valproate, valproic acid) and its gradual replacement with Lamictal (Lamotrigine) in progressively increasing doses, located in the second week of treatment, presented with fever, maculopapular exanthema multishape-papulopustular erythematous, discrete prurite, painful, dry cough, loss of appetite, difficult swallowing, changing the general condition.

The child had conjunctival redness, hot skin, generalized exanthema, with a confluence tendency with vesiculobullous elements (containing serocitrine or turbid) painful at the level of armpits, elbows folds, abdominal flanks, groin and leg, including the external genital region - bubble with bubble liquid and pickled in preputial region, salivation, dry lips, cracked lips, the oral mucosa with mouth lesions, ulcerations, tongue aloin with adherent whitish deposits, pharynx difficult to be examined because of trismus, hypertrophic tonsils, redness, encrypted with mucous secretions, viscous, yellowish, latero-cervical adenopathy, oral breathing, shallow (child suffering). Beside this, the child presented a clinical-radiological state of pneumonia, acute angina and acute adenoid.

Initially, until there were no vesicular elements at the level of the skin, face, eyes, it has been interpreted as a aphtous stomatitis and associated pneumonia (started as an acute upper respiratory infection). Afterwards, when papules, vesicles, bullae, urticarial plaques had developed and confluent erythema which transformed in typical

erythema multishape lesions, with extended skin pickle, with oral, nasal, eye (conjunctivitis), urethral, gastrointestinal localization, and the child presented malaise, headache, we have interpreted the case as a Stevens Johnson syndrome, and the pneumonia as an affection of a lower respiratory tract mucous membrane of the disease (1).

The laboratory data have evidenced: anemia - hemoglobin (Hgb) 10,8 grams per deciliter, leukocytosis - white blood cells (WBC) 10,470 per microliter with predominant granulocytes (Peripheral Blood Smear: neutrophilic band: 5%, segmented neutrophil: 34%, eosinophils: 6%, basophils: 0%, monocytes: 20%, lymphocytes: 34%; normocromia, rare polichromatophils, red blood cells 6,5-8,7 μ in diameter, ovalocytes; present platelets), Erythrocyte sedimentation rate (ESR) 30; C-reactive protein (CRP) 45,12.

ASTRUP (day 1) pH 7,47; PCO₂: 34; PO₂: 48; Na 137; K: 2,8; Ca: 0,5; Gly: 86 Mg%; HCO₃: 24,7; BE ECF: 1.

Coagulation (day 1): TP: 11,8 sec, TP: 112,8%, INR: 0,95.

Chest X-ray: interstitial drawing bilaterally increased; blood culture was negative and the abdominal ultrasound revealed moderate hepatosplenomegaly.

The remaining laboratory tests performed on admission and the evolution of laboratory parameters are presented in Table 1.

During the hospitalization, the treatment with Lamictal was stopped and the child received hygienic-dietary treatment, hydro-electrolitical rehydration and rebalancing (according to the electrolyte

TABLE 1. Laboratory tests on admission and evolving

On admission	Total Bi (mg/dl)		Direct Bi (mg/dl)		Ca	Mg	Cl (mEq/l)		Iron (μmol/l)	Chol	TG
					(mmol/l)					(mg/dl)	
	0.33		0.23		2.2	0.85	103		3.5	126.9	133.9
Evolving	GOT (U/l)	GPT (U/l)	γGT (U/l)	LDH (U/l)	Urea (mg/dl)	Creatinine (mg/dl)	Na (mmol/l)	K (mmol/l)	ESR (mm/h)	CRP	
	Day 1	83	83	179	212	16.5	0.49	131	4.1	34	45.12
Day 3	76	99		288	19	0.55	131	5.5	31	21.31	
Day 8	38.5	43.56	251		24.8	0.54			30	12.84	
Day 12	37	22	113	203	17.8	0.51	136	4.6	26		
Day 15	37	33	103		19.2	0.47	133	5.4	3	5.57	

Legend: Bi = bilirubin; Ca = calcium; Mg = magnesium; TG = triglycerides, Chol = cholesterol; GOT (AST) = glutamat oxalacetat transaminasis; GPT (ALT) = glutamat piruvat transaminasis; γ-GT = gama-glutamyl transpeptidasis; LDH = lactate dehydrogenase; Na (natrium) = sodium; K = potassium; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; CRP = C-reactive protein

and Astrup values) and complex medication: systematically with antibiotic therapy (with cephalosporins-3rd generation – Fortum 100 mg/kg/day), Phenobarbital was used for the management of the disease, rigorous skin lesions cleaning, local anesthetic (for pain relief), the denude areas were covered with Burow solution. For the Steven Johnson syndrome we have given high doses of Immunoglobulin IV (3 x 5 g) for 5 days. We have avoided the use of corticosteroids as their use is controversial) (2-5).

The clinical-biological evolution was slowly favourable. At hospital discharge: Hgb 11 grams per deciliter, Htc 34,6%, MCV 87,26 fL, WBC 4,1 per microliter; granulocytes 1,4 mcL; platelets: 256 mcL; CRP 5,57; ESR 3 (mm/h); GOT (u/l) 37, GPT 33 (U/l); γGT 103 (U/l).

After 16 days of treatment in our clinic the patient was healed-discharged, with improved biological parameters/in normal limits, but still with changes in transaminases, which had normalized after 1 month of hepatoprotective medication.

The Stevens Johnson syndrome, initially considered as having an infectious cause, is seen today as a reaction to pharmaceuticals, more than 100 drugs were reported as being life-threatening skin disease (6) more frequent being involved non-steroidal anti-inflammatory and antibiotics (6-8). Furthermore it is an immune-complex-mediated hypersensitivity disorder that may be caused by many drugs, viral infections, and malignancies (1).

A lot of authors consider that the Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) different manifestations of the same disease. In this regard, a classification is issued (9):

- Stevens-Johnson syndrome - A "minor form of TEN," < 10% body surface area (BSA) detachment

- Overlapping Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis (SJS/TEN) - Detachment of 10-30% BSA
- Toxic epidermal necrolysis - Detachment of more than 30% BSA

Morbidity and mortality in the Steven Johnson syndrome was initially assessed through the degree of skretching of the skin lesions. Later, the SCORTEN (1) score was used, which is more complex including: Age > 40 years, Malignancy, Heart rate > 120, Initial percentage of epidermal detachment > 10%, BUN level >10 mmol/L, Serum glucose level > 14 mmol/L, Bicarbonate level < 20 mmol/L) thus allowing a better estimation, thus miming a better estimation of the risk of death in this disease. According to this estimation our case will have a score of 2, thus a mortality risk of 12,1%.

Different studies have reported some Anti-epileptics causing Stevens Johnson Sdr. (frequently the cause of carbamazepine, often used for the control of pain) (10) or at least fixed drug eruptions, or morbilliform rash (Carbamazepine, Phenytoin/Phenobarbitone) (7). Possibility of associating lamotrigine with serious skin rash is known since the early use of antiepileptic medication, as monotherapy (11) and also has suggested the possibility of interaction between valproate and lamotrigine which could determine the Stevens-Johnson syndrome (12). Mockenhaupt et al stressed that most anticonvulsant-induced SJS occurs in the first 60 days of use (13).

The disease usually begins as an acute upper respiratory infection with fever, headache, myalgia, arthralgia, and then during the state occur with typical clinical manifestations with papules, vesicles, bullae, urticarial plaques, or confluent erythema. The centre of the lesions can become necrotic

with bullae, with skin denudation. The rash may be confined to any one area of the body, most often the trunk. It can be associated: conjunctivitis, with corneal ulcers, lesions of the mouth (aphthous stomatitis), urethritis, balanitis, erosive vulvovaginal, epistaxis, seizures, coma, and so on. (1)

The treatment is made in a service of intensive therapy and consists of electrolyte and acid base balance, hemodynamic stability, analgesics (to relief pain), the management of skin lesions (with saline, Burow solution), of oral lesions, topical anesthetics and so on.

There are discussions about the benefit of the therapy type: corticosteroids, cyclophosphamide, plasmapheresis, hemodialysis, and immunoglobulin.

The use of systemic steroids remains controversial. Some authors are against indicating them because of diagnosis – differential diagnosis difficulties between SJS and necrotic epidermolysis which is possible only in acute forms of disease, others consider that the evolution of bullosa epidermolysis worsen after corticosteroids (increasing the morbidity and mortality) and is associated with higher incidence of complications. (14) From the oftalmological point of view some authors sustain the reduction of eye determinations once with the

corticosteroid treatment (2-4). Others have concluded that IV steroids and immunoglobulin treatment do not improve outcome (14). Ophthalmologists sustain the beneficial role of amniotic membrane in ocular disease treatment (15).

In a large European study designed to evaluate the efficacy of various treatments, the EuroSCAR Study "has not found enough evidence for any applied treatment" (16).

The use of systemic corticosteroids is controversial, but it seems that high doses are useful in initial stage. Human intravenous immunoglobulin has been described as both treatment and prophylaxis. (17)

In conclusion, although the incidence of Steven Johnson syndrome is low in child, pediatricians should be aware of the possibility of its regression (even after antiepileptics - Lamictal), and using Ig IV, although it is controversial, given in high doses, in our case, led to symptoms remission and healing of lesions.

„This paper is partially supported by the Sectoral Operational Programme Human Resources Development, financed from the European Social Fund and by the Romanian Government under the contract number POSDRU/89/1.5/S/60782”

REFERENCES

1. **Steven J. Parrillo** – Stevens-Johnson Syndrome in Emergency Medicine, <http://emedicine.medscape.com/article/756523-overview>, accessed at 2011, June 24
2. **Tseng S.C.** – Acute management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis to minimize ocular sequelae. *Am J Ophthalmol.* Jun 2009; 147(6):949-51.
3. **Sotozono C., Ueta M., Kinoshita S.** – Systemic and local management at the onset of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications. *Am J Ophthalmol.* Feb 2010; 149(2):354; author reply 355
4. **Araki Y.** – Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol.* June 2009; 147(6):1004-1011.
5. **Koh M.J., Tay Y.K.** – Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children. *J Am Acad Dermatol.* Jan 2010; 62(1):54-60.
6. **Ward K.E., Archambault R., Mersfelder T.F.** – Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature. *Am J Health-Syst Pharm* – Vol. 67 Feb 1, 2010
7. **Patel Raksha M., Marfatia Y.S.** – Clinical study of cutaneous drug eruption in 200 patients. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2008; 74:80
8. **Shrivastava D., Kumar A., Singh S.K.** – Adverse drug reaction monitoring in patients attending skin O.P.D at a teaching hospital. *Indian J Pharmacol* 2004; 36:S42
9. **French L.E.** – Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int.* Mar 2006; 55(1):9-16
10. **Devi K., George Sandhya, Criton S., Suja V.** – Carbamazepine – The commonest cause of toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: A study of 7 years. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71:325-8
11. **Dooley J., Camfield P., Gordon K., Camfield C., Wirrell E., Smith E.** – Lamotrigine-induced rash in children. *Neurology* 1996; 46(1):239-42
12. **Famularo G., De Simone C., Minisola G.** – Stevens-Johnson syndrome associated with single high dose of lamotrigine in a patient taking valproate. *Dermatology Online Journal* 11 (1): 25 Available at <http://dermatology.cdlib.org/111/index.html>, accessed 2011 June, 30
13. **Mockenhaupt M., Messenheimer J., Tennis P., et al.** – Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in new users of antiepileptics. *Neurology.* Apr 12 2005; 64(7):1134-8.
14. **Koh M.J., Tay Y.K.** – Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Asian children. *J Am Acad Dermatol.* Jan 2010; 62(1):54-60.
15. **Shammas M.C., Lai E.C., Sarkar J.S., Yang J., Starr C.E., Sippel K.C.** – Management of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis utilizing amniotic membrane and topical corticosteroids. *Am J Ophthalmol.* Feb 2010; 149(2):203-213.e2
16. **Schneck J., Fagot J.P., Sekula P. et al.** – Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* Jan 2008; 58(1):33-40.
17. **Hebert A.A., Bogle M.A.** – Intravenous immunoglobulin prophylaxis for recurrent Stevens-Johnson syndrome. *J Am Acad Dermatol.* Feb 2004; 50(2):286-8.