RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

NECRÓLISE EPIDÉRMICA TÓXICA/SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON: COMO O DIAGNÓSTICO PRECOCE PODE IMPACTAR NO PROGNÓSTICO

TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS / STEVENS JOHNSON SYNDROME: HOW EARLY DIAGNOSIS CAN IMPACT ON PROGNOSIS

Irla Carvalho Chaves Caminha[1], Paulo Egildo Gomes de Carvalho[2], André Luca Araujo de Sousa[3], Antonione Santos Bezerra Pinto[4], Camila Maila Fontinele Beltrão[5]

Submetido em: 12/09/2021 e29747
Aprovado em: 22/10/2021 https://doi.org/10.47820/recima21.v2i9.747

RESUMO
A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações agudas que atingem predominantemente pele e mucosas causadas principalmente pelo uso de medicamentos. São patologias raras, porém apresentam um alto índice de mortalidade que está intimamente associado ao diagnóstico tardio. Diante disso, objetivou-se avaliar de que forma o diagnóstico precoce da SSJ/NET pode impactar no prognóstico. Dessa forma foi realizada uma revisão sistemática da literatura, onde a pergunta norteadora foi definida a partir do acrônimo PICO. As buscas foram realizadas nas bases de dados PubMed e ScienceDirect entre fevereiro de 2020 e março de 2021, a partir dos descritores Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, diagnóstico precoce e prognóstico combinados pelos operadores booleanos AND e OR. Foram identificados 577 artigos e após análise inicial do título e resumo e uma segunda análise mais robusta a partir do texto completo e exclusão dos artigos duplicados, foram incluídos na revisão 24 artigos. Foi demonstrado em nossa busca que existem marcadores descobertos recentemente que podem auxiliar no diagnóstico como a dosagem de granulosina, TARC, IL-33 e IL-15. Em adição, conclui-se que o conhecimento sobre o tema é essencial para o diagnóstico rápido e eficiente e que a rapidez diagnóstica está intimamente correlacionada com a melhora no prognóstico do paciente.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de Stevens-Johnson. Necrose. Epiderme. Diagnóstico. Prognóstico

ABSTRACT
Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN) are acute reactions that predominantly affect the skin and mucous membranes, mainly caused by the use of medications. They are rare pathologies, but they have a high mortality rate that is closely associated with late diagnosis. Therefore, the objective was to evaluate how early diagnosis of SJS/TEN can impact the prognosis. Thus, a systematic literature review was carried out, where the guiding question was defined from the acronym PICO. Searches were performed in the PubMed and ScienceDirect databases between February 2020 and March 2021, using the descriptors Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, early diagnosis and prognosis combined by the Boolean operators AND and OR. A total of 577 articles were identified and after an initial analysis of the title and abstract and a second more robust analysis from the full text and exclusion of duplicate articles, 24 articles were included in the review. It was demonstrated in our search that there are recently discovered markers that can help in the diagnosis such as the dosage of granulosin, TARC, IL-33 and IL-15. In addition, it is concluded that knowledge on the subject is essential for a quick and efficient diagnosis and that diagnostic speed is closely correlated with an improvement in the patient's prognosis.

KEYWORDS: *Stevens-Johnson Syndrome. Necrosis. Epidermis. Diagnosis. Prognosis*

[1] Graduanda do curso de Medicina, Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba. Parnaíba – PI, Brasil.
[2] Graduando do curso de Medicina, Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba. Parnaíba – PI, Brasil.
[3] Graduando do curso de Odontologia, Universidade Estadual do Piauí. Parnaíba – PI, Brasil.
[4] Doutor em Ciências Morfofuncionais e Professor Titular do curso de Medicina, Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba.
[5] Médica e Professora Auxiliar do curso de Medicina, Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba. Parnaíba – PI.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e a Necrólise Epidérmica Tóxica (NET) são reações agudas que atingem predominantemente pele e mucosas e apresentam relação com o uso expressivo de medicamentos e uma reação de hipersensibilidade resultante é a causa da grande maioria dos casos de SSJ/NET. Dessa forma, a SSJ e NET são graves reações imunologicamente mediadas, especialmente por células T. Esse espectro SSJ/NET é fundamentalmente determinado por erupção cutânea dolorosa devido ao desenlace da morte extensa de queratinócitos, levando à separação de áreas da pele na confluência dermoepidérmica, provocando a aparência de uma pele escaldada. Esse quadro está associado ao comprometimento de multi-órgãos, anormalidades hematológicas, oftalmológicas e genitourinárias[1-3].

A fisiopatologia da SSJ e NET ainda não estão completamente elucidadas. Como citado anteriormente acredita-se tratar de um quadro de hipersensibilidade associado ao uso principalmente de fármacos. No entanto, o quadro também pode ocorrer devido à hipersensibilidade a fatores como infecções por vírus, fungos e bactérias[4,5]. As duas patologias se diferem uma da outra pela área máxima afetada do corpo, de forma que quando o acometimento é inferior a 10% é considerado SSJ, entre 10 e 29% de acometimento corporal chama-se de síndrome de sobreposição SSJ/NET e acima de 30% de acometimento é considerado NET[6]. Ambas as síndromes são antecedidas por sintomas iniciais, comuns a outras doenças, que caracteriza uma fase denominada prodrômica, marcada por febre, mal-estar, mialgias, artralgias e tosse, com duração curta de no máximo duas semanas. Decorridos estes sintomas, surge uma erupção cutânea, que evolui para um quadro de descolamento dando origem a bolhas flácidas, que confluem e que facilmente se rompem, deixando áreas erosionadas de extensão variável dando a epiderme um aspecto de cigarro molhado[1,4,5,7].

A epidemiologia da NET e SSJ se definem como patologias raras com incidência estimada entre 1 a 3 casos por milhão de habitantes por ano na população geral. A NET acomete 0,4 a 1,2 milhões de pessoas por ano, com 30% de mortalidade. Já a SSJ atinge entre 1,2 e 6 milhões de indivíduos ao ano, com 5% de taxa de mortalidade. Alguns fatores podem contribuir para o aumento da morbidade e mortalidade dessas doenças, como doenças com ativação imune, doença crônica e idade avançada[4,8,9]. O diagnóstico tardio também é considerado um fator determinante para o aumento da morbimortalidade e o diagnóstico precoce está intimamente correlacionado com o aumento da sobrevida[10].

Um estudo recente realizado no Brasil por De Lara et al.[11] evidenciou que a idade dos pacientes acometidos com SSJ/NET varia entre 8 e 86 anos, com média de aproximadamente 32 anos, estando a maioria na segunda e terceira década de vida, sendo um pouco discrepante do que se encontra nos demais acervos médicos onde possuir idade acima de 40 anos é considerado um dos fatores para o desenvolvimento da síndrome[12]. Além disso, ainda de acordo com o estudo De Lara et al.[11] ocorre um maior predomínio de acometimento no sexo feminino, estando em consonância com outros estudos da literatura, como os realizados por[13] e[10].

Por mais que sejam consideradas patologias de incidências raras, apresentam um grau de mortalidade considerável. Diante disso, tem se evidenciado que o diagnóstico precoce e adequado é

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

essencial para a redução da morbimortalidade[14], uma vez que juntamente do diagnóstico, o reconhecimento do agente causal e a retirada imediata do fármaco são as mais importantes ações, visto que a evolução dos casos é muitas vezes rápida e fatal. Os fármacos mais frequentes causadores de SSJ/NET são os pertencentes aos grupos dos antibióticos (principalmente sulfonamidas), antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital), anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e alopurinol[15]. O tempo de exposição entre o agente causal e o desenvolvimento dos sintomas costuma ocorrer entre uma a três semanas[16].

O diagnóstico é realizado por meio dos achados clínicos e suas manifestações. Os achados laboratoriais mais comuns são leucocitose, aumento dos marcadores de necrose tumoral e aumento da proteína C reativa (PCR)[4,8,9], que são achados comuns a muitas outras patologias, o que dificulta o diagnóstico. Juntamente com os achados clínicos é realizada a análise histológica de uma biópsia cutânea que evidencia necrólise epidérmica típica de espessura total devido à extensa apoptose do queratinócito[12]. Além disso, outra dificuldade diagnóstica é a similaridade entre a SSJ/NET e doenças como líquen plano, pustulose exantemática aguda generalizada, síndrome da pele escaldada estafilocócica, pênfigo paraneoplásico, pênfigo vulgar, doença de enxerto versus hospedeiro aguda e dermatose linear IgA, sendo necessário a realização do diagnóstico diferencial por meio da história clínica e conhecimento das diferenças histopatológicas das lesões[17].

A fim de auxiliar no diagnóstico, diversos trabalhos recentes têm evidenciado novos marcadores que podem auxiliar na detecção precoce da SSJ/NET, como utilização de teste cromatográfico[18], determinação dos níveis de níveis de granulisina[19], IL-15 [20] e IL-33 [21] o que pode ter grande impacto na melhora do prognóstico levando em consideração as dificuldades diagnósticas expostas e as altas taxas de morbimortalidade dos pacientes com SSJ/NET, bem como a evolução rápida e fatal dos casos. Diante das dificuldades diagnósticas da SSJ/NET e da importância do diagnóstico precoce esta revisão sistemática tem como objetivo avaliar como o diagnóstico precoce pode influenciar no melhor prognóstico da Síndrome de Stevens Johnson/Necrólise epidérmica tóxica.

Dessa forma, o objetivo desse estudo é avaliar, por meio de uma revisão sistemática, de que forma o diagnóstico processe da Necrólise Epidérmica Tóxica/ Síndrome de Stevens Johnson pode impactar no prognóstico dessa doença. Além de reunir informações em relação das características clínicas e histopatológicas, além de biomarcadores que possam auxiliar os profissionais no diagnóstico dessa patologia e diferenciação em comparação as outras alterações.

2 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão sistemática da literatura, realizada em etapas, tais como: a definição da questão de pesquisa, identificação das bases de dados para consulta, estabelecimento dos critérios de elegibilidade e busca na literatura de potenciais estudos primários elegíveis, análise e avaliação da elegibilidade dos estudos, extração dos dados relevantes, discussão da síntese dos resultados e apresentação do estudo.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Com base na temática abordada e no objetivo do estudo a questão norteadora da pesquisa foi elaborada utilizando a estratégia do acrônimo PICO (População = seres humanos, intervenção/exposição = infectados por Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica, comparação = não infectados e desfecho = diagnóstico precoce/impactos no prognóstico), e a partir dos elementos do acrônimo, elencamos os descritores utilizados na busca de literatura e definimos a pergunta norteadora: “Como o diagnóstico precoce pode influenciar no melhor prognóstico da Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise epidérmica tóxica?"

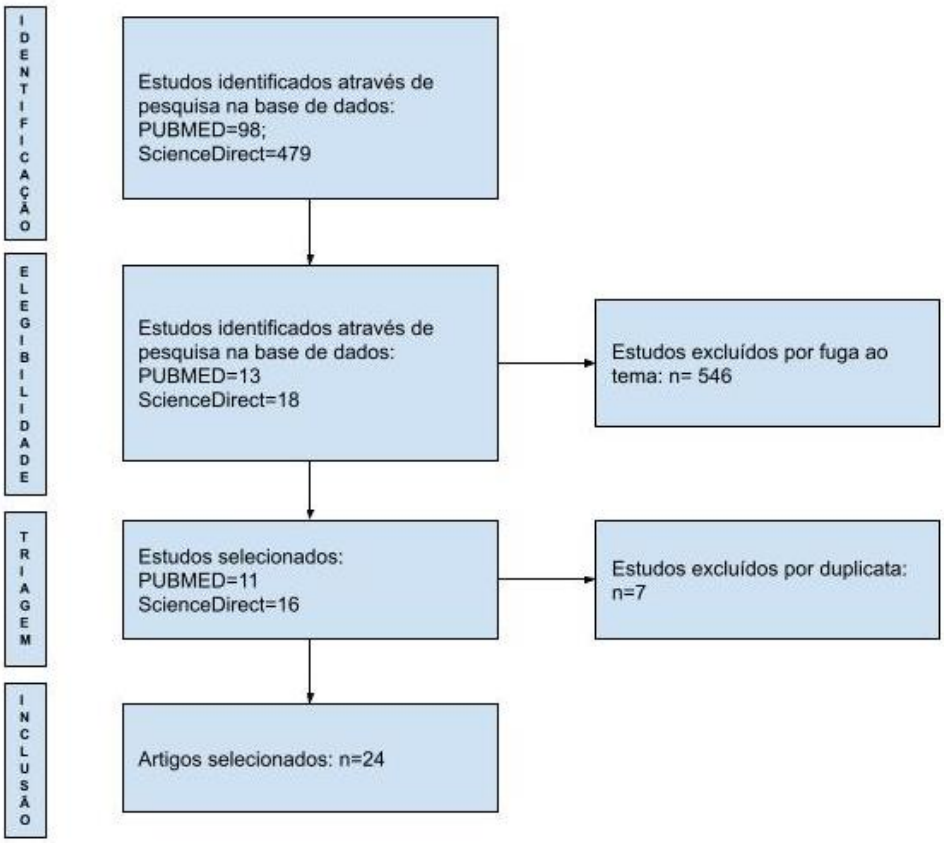
As buscas por estudos elegíveis foram realizadas no período de 22 de fevereiro de 2020 a 23 de março de 2021, nas bases de dados: Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PubMed) e ScienceDirect, por três pesquisadores, de maneira concomitante e independente, utilizando os elementos oriundos do acrônimo PICO para obtenção de descritores específicos e controlados, disponíveis no Descritores em Ciências da Saúde/Medical Subject Headings (DeCS/MeSH): Necrólise epidérmica tóxica, Síndrome de Stevens-Johnson, diagnóstico precoce, prognóstico os quais foram combinados durante a busca pelos operadores booleanos AND e OR.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão: estudos de relato de caso, estudos clínicos e estudos de caso-controle, disponíveis em inglês, espanhol e português, atribuindo-se o recorte de tempo de 5 anos (2016-2021). Como critérios de exclusão foram estabelecidos que fossem excluídos artigos duplicados, fora do tema proposto e que não se enquadrassem na metodologia estabelecida.

3 RESULTADOS

A partir da busca realizada foram identificados na base PUBMED e Science Direct, respectivamente, 98 e 479 artigos, totalizando 577 artigos identificados. Após análise do título e resumo dos estudos primários, os artigos que abordaram a temática (32) foram selecionados e os artigos que não abordaram a temática do estudo (546) foram excluídos. Em seguida, os artigos selecionados foram submetidos a uma segunda análise, onde foi realizada a leitura do texto completo, contemplando, assim, os artigos que realmente se adequaram aos critérios de inclusão, à metodologia e à temática, excluindo-se os fora de contexto e os duplicados, selecionando, por fim, os artigos a serem analisados nesta revisão (24). O fluxograma do resultado da pesquisa foi desenhado de acordo com o protocolo Prisma (Fluxograma 1).

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218



Fluxograma 1- Fluxograma do resultado da busca nas bases de dados consultadas, triagem, elegibilidade e inclusão de artigos na revisão sistemática.

Fonte: Autoria própria (2021).

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Tabela 1- Artigos sobre o efeito do diagnóstico na melhoria do prognóstico de SSJ/NET.

Autores	Nacionalidade	População	Objetivos	Tipo de estudo/ Métodos	Resultados
Traikia et al. [10]	França	N=991. Homens (N=467)/Mulheres(524). Idade média:52,7 anos.	Avaliar se características hospitalares e transferência interhospital estão associadas à mortalidade por NET.	Estudo de coorte retrospectivo. Extraímos dados de um banco de dados entre 2012 e 2016.	Observou-se o aumento da sobrevida de pacientes com NET em centros com alto volume de procedimentos de NET reforçando a importância da expertise no diagnóstico precoce e na gestão dessa condição.
Misirlioglu et al. [14]	Turquia	N=58.Homens/ Mulheres.Idade média: 8,2 anos.	Avaliação das características clínicas dos pacientes com diagnóstico de severas reações cutâneas e adversas de drogas como SSJ.	Estudo Multicêntrico. Avaliação de achados clínicos/ laboratoriais, tempo entre a suspeita de ingestão de medicamentos, sintomas, tratamentos recebidos e tempo de recuperação.	Essas síndromes não são tão comuns em crianças, porém são potencialmente graves. O diagnóstico precoce e adequado é essencial para redução da mortalidade e morbidade
Mitre et al.[18]	Estados Unidos	N=Mulher, 50 anos.	Relatar caso de erupção de drogas fixas bolhosas generalizada elucidando diferenças que podem facilitar o diagnóstico.	Relato de caso. O caso foi relatado e discutido a partir da literatura para elucidar melhor a GBFDE	O diagnóstico definitivo de GBFDE requer uma história clínica indicativa e análises histopatológicas e imunohistoquímicas confirmatórias. O emprego de teste imunocromatográfico rápido pode acelerar o diagnóstico de SSJ / NET
Chen et al.[19]	China	N=144. Homens/Mulheres.	Avaliar os níveis de granulisina em fluidos de bolhas para diferenciar SSJ/NET de outras doenças bolhosas mediadas por Linfócitos T citotóxicos.	Utilizando ELISA, medimos granulysina em fluidos de bolhas de pacientes com distúrbios de pele bolhosas. Comparamos os níveis de granulysina em pacientes com SSJ/TEN em diferentes estágios	A determinação dos níveis de granulisina de bolhas é uma ferramenta não invasiva e útil para o diagnóstico diferencial rápido do SSJ/net e outros distúrbios de pele bolhosas mediados pela CTL semelhantes para

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

					seleção do tratamento.
Su et al. [20]	Estados Unidos	N=155. Homens/ Mulheres. Média de idade: 50,9 anos.	Explorar citocinas e quimiocinas c/ potencial prognóstico na SSJ/ NET.	Ensaio clínico de metanálise, usando o método odds ratio, utilizou cálculo de SCORTEN	Os níveis séricos de IL-15 no estágio inicial de SSJ / NET foram elevados e se correlacionaram com a progressão e letalidade da doença.
Adachi et al.[21]	Japão	N=33. Homens (N=15)/Mulheres(N=18);Idade média 59 anos.	Avaliar a importância dos níveis de IL-33 no diagnóstico de NET	Estudo transversal. Os níveis séricos de IL-33, sST2 e HMGB1 foram avaliados usando ELISA	Nível sérico de IL-33 estava elevado em pacientes com NET no estágio inicial. O nível sérico de IL-33 pode ser útil para os primeiros diagnósticos de NET.
Gao et al.[22]	China	N=124. Homens/Mulheres. Idade: 5 a 93 anos.	Resumir características clínicas de lesões pancreáticas agudas associadas ao SSJ/NET.	Transversal quantitativo. Revisão dos registros clínicos e avaliação dos níveis de soro do fator de necrose tumoral α, IL-6, IL-18, IL-15,IL-12p70,CD56.	A lesão pancreática aguda não alterou a taxa de mortalidade do SSJ/TEN, mas associou-se a internações mais longas. Entre os marcadores elevados apenas IL-18 se demonstrou aumentada em pacientes com lesões pancreáticas agudas versus em saudáveis.
Weincle et al.[23]	Estados Unidos	N=208.Homens/Mulheres. Média de idade: de 48 anos.	Explorar fatores da SSJ/TEN e desenvolver um modelo para prever a sua probabilidade	Estudo exploratório/ Revisão retrospectiva de consultas para pacientes com suspeita de SSJ, TEN ou sobreposição.	Imitadores mais comuns: Síndrome da hipersensibilidade medicamentosa (10,1%), erupção de droga morbilliforma (8,7%), eritema multiforme (7,2%) e pustulose exantema aguda (6,2%).
Toussaint et al. [24]	Estados Unidos	N=1. Mulher, , 22 anos.	Realização de exame toxicológico.	Estudo de caso-Triagem toxicológica por cromatografia líquida espectrometria de	A triagem sugeriu uma exposição à CBZ, durante a semana que precedeu o início dos sintomas. Uma

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

				massa em tandem em amostra de sangue.	segunda análise por LCMS/MS em uma segunda amostra de sangue pode determinar com mais precisão o atraso entre a última ingestão da droga e os 1º sintomas.
Chan et al. [25]	Estados Unidos	N=1. Mulher, 23 anos	Descrever um caso de SSJ apresentando principalmente achados oculares.	Estudo de caso. Sorologia Aminotransferase (ALT)	Os oftalmologistas podem ser os primeiros médicos a diagnosticar o SSJ. Uma condição de risco de vida que pode inicialmente apresentar sintomas prodromais virais não específicos e sinais oculares sozinhos
Lim et al.[26]	Estados Unidos	N=94.Homens (n=33) /Mulheres (n=43). Idade média:54,3 anos.	Analisar o diagnóstico/ valor prognóstico das variáveis coletadas em pacientes com SSJ/NET.	Estudo retrospectivo e prospectivo. Foi utilizado a escala de Scorten	O diagnóstico patológico nem sempre é suficiente devendo ser feito á correlação com a biópsia. Todos casos confirmados de SSJ/TEN devem receber o cuidado intensivo em unidades de cuidados terciários.
Park et al.[27]	Estados Unidos	N=106. Homens e Mulheres.	Revelar as características clínicas e os fatores de risco para morte em SCARs induzidas por alopurinol.	Estudo transversal. Revisão retrospectiva dos registros médicos de indivíduos com SCARs induzidas por alopurinol ou outras drogas de janeiro de 2010 a dezembro de 2015.	Pacientes com SSJ/NET eram mais velhos, c/ comorbidades, maior período latente e de duração da doença, achados laboratoriais desordenados e doença com maior gravidade bem como maior taxa de mortalidade se comparado com indivíduos com outras SCARs induzidas por drogas.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Horcajada-Reales et al. [28]	Portugal	N=2. Mulheres, 87 e 75anos.	A partir casos distintos criar um formulário combinado para o diagnóstico de SSJ/NET.	Transversal quantitativo. Revisados dois pacientes com reações cutâneas a medicamentos com as características de pustulose exantemática generalizada aguda e SSJ/NET.	A incidência SSJ/NET é maior em certos grupos (pacientes HIV-positivos e (aqueles com certos tipos de HLA)
Zaouak et al.[29]	Portugal	N=18. Homens (N=9)/ Mulheres(=9). Idade média: 57,9 anos	Avaliar as características epidemiológicas, clínicas e terapêuticas e os resultados da BFDE.	Estudo retrospectivo/ descritivo coletando observações entre 2000-2017.O diagnóstico de BFDE foi confirmado por exame histopatológico e os pacientes submetidos a farmacovigilância.	Os medicamentos envolvidos na gênese da BFDE em nosso estudo foram principalmente anti-inflamatórios não esteroidais em 10 pacientes e antibióticos em 5 casos.
Komatsu-Fuji et al.[30]	Japão	N=84. Homens/Mulheres. Idade média 60,7 anos.	Verificar relação entre o timo sérico/ níveis de quimioterapia regulamentada por ativação(TARC) c/ condições clinico patológicas em pacientes SSJ/NET	Estudo longitudinal. Avaliou-se os níveis de TARC sérico e parâmetros clínicos em amostras de sangue periféricos de pacientes com erupções generalizadas.	Os níveis de TARC foram menores em pacientes com SSJ/TEN do que em pacientes com síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas. As medições de TARC sérico também têm potente valor para diagnóstico diferencial.
Wang et al. [31]	China	N=88. Homens (N=40)/ Muheres (N=48). Idade média: 45 anos.	Analisar fatores patogênicos, manifestações clínicas, complicações, tratamento e prognóstico de SSJ/NET e diferenças entre sobreviventes / falecidos.	Estudo retrospectivo. Comparações foram realizados no grupo de sobrevivência e no grupo de falecidos, e o teste de probabilidade de Fisher foi usado.	A doença é causada principalmente por medicamentos e quase metade dos pacientes desenvolve dano visceral. Vários fatores aumentam o risco de mortalidade.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Zhang et al. [32]	China	N=298. Homens (N=172)/ Mulheres (N= 126) Idade média: 47,99 anos.	Analisar as características clínicas e explorar os fatores de risco e marcadores prognósticos de lesão hepática entre pacientes com SSJ/NET.	Estudo retrospectivo. Análise de características clínicas, fatores de risco e marcadores prognósticos de lesão hepática induzida por droga (DILI) em pacientes com SSJ/NET internados entre 2009 a 2018.	DILI geralmente ocorre em pacientes com SSJ/NET e doença hepática pré-existente, diabetes e hiperlipidemia são fatores de risco independentes para DILI. Altos níveis de bilirrubina e creatinina totais de soro podem ser marcadores prognósticos úteis para DILI em pacientes com SSJ/NET.
Chan et al. [33]	Austrália	N=42. Homens/Mulheres. Idade média: 60 anos.	Verificar associação entre prognóstico e tratamento de modulação imunológica na SSJ/NET.	É um estudo de coorte retrospectivo, unicêntrico, de pacientes admitidos com SSJ / NET.	Parece haver uma aparente mortalidade reduzida no grupo de pacientes SSJ /NET tratados com imunoglobolinas associadas a corticosteróide.
Hama et al. [34]	Japão	N=12.	Usar a análise proteômica para identificar biomarcadores úteis para diagnóstico de SSJ / TEN.	Quantifica as proteínas usando monitoramento de reação múltipla (SRM/MRM) com sintético estável, peptídeos marcados com isótopos como um controle interno.	Os resultados de MRM revelaram que 7 proteínas: anexina A3, catelicidina peptídeo antimicrobiano (LL37), neutrófilo associado à gelatinase lipocalina, proteína semelhante à calmodulina 5 (CALML5), galectina-7, interleucina-36g e S100A7, mostraram concentrações mais altas em SSJ/NET do que nas amostras cADR não graves, e essas 7 proteínas nunca foram relatadas estar envolvidas em SSJ / TEN.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

Sunaga et al.[35]	Japão	N=489.Homens/Mulheres. Idade média de 53,9 anos (SSJ) e 61,8(NET).	Estimar o nº de pacientes com SSJ/NET entre 2016 e 2018 e esclarecer perfis epidemiológicos clínicos.	Pesquisa primária e secundária solicitando o número de pacientes e informações detalhadas de diversas instituições no país com casos de SSJ/NET	Taxa de mortalidade da NET aumentou devido ao aumento da idade média dos pacientes. A terapia com esteróides em altas doses alcançou a maior redução na mortalidade.
Monteiro et al. [36]	Portugal	N=30. Homens (N=13)/ Mulheres(N=17). Idade média: 57 anos.	Estudar os casos clínicos admitidos em uma instituição a fim de determinar quais medicamentos e comorbidades médicas impactaram a mortalidade.	Estudo retrospectivo. Avaliamos pacientes que apresentam SSJ/NET comprovados por biópsia.	Quando o SSJ/NET é causado por antibióticos a suspeita de desenvolver sepse fatal deve ser elevada, independentemente da condição médica dos pacientes
Noe at el. [37]	Estados Unidos	N=370. Homens (N=195)/ Mulheres(N=175). Idade média: 49 anos.	Criar um modelo de previsão de risco para mortalidade hospitalar entre pacientes com SSJ/NET e comparar a precisão prognóstica com o modelo SCORTEN	Estudo de coorte. Os dados de pacientes com SSJ/NET foram obtidos a partir de prontuários para que um modelo de risco fosse derivado.	O modelo criado previu com precisão a mortalidade hospitalar, com discriminação significativamente diferente da SCORTEN. O uso um novo modelo de previsão de mortalidade pode fornecer informações de prognóstico melhoradas para pacientes.
Yang et al.[38]	China	N=102. Homens (N=45)/ Mulheres(N=57). Idade média: 55,7 anos.	Coletar dados sobre sequelas de longo prazo em pacientes internados para SSJ, SSJ/NET sobrepostos ou NET entre 1998 e 2012.	Estudo longitudinal retrospectivo. Revisão retrospectiva dos prontuários de pacientes para coletar dados demográficos, medicamentos causadores, tempo de internação, tratamentos e mortalidade	Sequelas mais comuns: problemas cutâneos e oculares. Foi observado envolvimento visceral de órgãos, a doença autoimune; síndrome de Sjögren e lúpus eritematoso sistêmico concomitante e thyhimoto. Este estudo sugere

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

					encaminhamentos adequados para diferentes especialistas no atendimento para pacientes com SSJ/TEM
Torres-Navarro et al. [39]	Espanha	N=18. Homens (N=3)/ Mulheres(N =155). Idade média: 43,6 anos.	Comparar as escalas SCORTEN e ABCD-10 na previsão da mortalidade, e investigar a influência da insuficiência renal no prognóstico da SSJ/NET.	Estudo de coorte retrospecto. São apresentados os resultados prognósticos pacientes com NET tratados em 2 centros de referência entre 2013 e 2018.	A SCORTEN se comportou como um preditor confiável de mortalidade em pacientes com NET, superando o mais recente ABCD-10. A insuficiência renal aguda foi um evento inicial associado a um prognóstico ruim, que poderia representar um marcador prognóstico a ser considerado no futuro.

Fonte: Autoria própria (2021).

Dos 25 artigos incluídos, apenas 11 trouxeram a diferenciação entre a quantidade de mulheres e homens incluídos no estudo. Em relação a esses 11 artigos, em 7 (63,7%) houve a prevalência de mulheres. A idade dos pacientes incluídos nos estudos variou de 5 a 93 anos, no entanto ocorreu uma prevalência na idade média dos pacientes entre 40 e 60 anos. Dentre os artigos incluídos os países que mais publicaram foram os Estados Unidos (9 artigos) seguido pela China (4) e Japão (4). Não foi encontrado nenhum artigo de nacionalidade Brasileira que se encaixasse nos critérios de inclusão dessa revisão, demonstrando da importância de uma discussão e pesquisa mais ampla sobre o tema em nosso País. As principais informações referentes aos objetivos e resultados dos artigos resumidos nessa revisão encontram-se resumidos na **Tabela 1**.

4 DISCUSSÃO

Como já mencionado a SSJ e NET são reações adversas cutâneas graves, com risco de vida, ocasionadas principalmente pelo uso de medicamentos. As duas reações são consideradas como parte de um único espectro da doença diferenciando-as apenas pela área da superfície corporal atingida[35,40]. Além de serem consideradas graves, segundo[27] pacientes com SSJ/NET apresentam maior tempo de duração da doença, gravidade e taxa de mortalidade que outras reações cutâneas graves associadas ao uso adverso de drogas, demonstrando a importância do conhecimento sobre essa patologia e seu rápido diagnóstico[27].

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

No estudo realizado por[35] , no Japão, entre 2016 e 2018, verificou-se que a incidência da prevalência anual de SSJ por milhão de pessoas foi de 2,5 e 1 para NET[35]. No entanto, por mais que a prevalência de SSJ tenha sido bem maior a mortalidade de pacientes com NET no mesmo período e estudo chegou a 29,9% comparado com a taxa de mortalidade de 4,1% dos pacientes com SSJ. Além disso, já foi evidenciado que alguns grupos apresentam uma maior incidência de SSJ/NET como pacientes positivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e pessoas com alguns tipos de antígeno leucocitário humano (HLA)[28].

No trabalho realizado por[14], onde se analisou 58 pacientes, pode-se confirmar que dentre os pacientes diagnosticados com reações adversas cutâneas graves a SSJ/NET foi a mais comum, aparecendo em 60,4% dos casos. Os antibióticos ficaram em primeiro lugar entre os medicamentos causadores (51,7%) e drogas antiepilépticas foram à segunda causa (31%) mais comum. Outro dado importante evidenciado no trabalho é que essas síndromes não são comuns em crianças, porém potencialmente graves e o diagnóstico precoce é essencial para a redução da morbimortalidade nesses casos[14].

Também correlacionando o uso de antibióticos ao desenvolvimento de SSJ/NET, Monteiro et al. sugeriram que quando a SSJ/NET é causado por antibióticos a suspeita de desenvolver sepse fatal deve ser elevada[36]. Um estudo realizado por[29] evidenciou que os antibióticos juntamente com os anti-inflamatórios não esteroidais são os principais causadores de erupções bolhosas fixas causadas por drogas, uma reação rara geralmente confundida com SSJ/NET e com causadores semelhantes[29]. Esses dados evidenciam a atenção que o profissional especialista deve ter no diagnóstico, para que as reações cutâneas a medicamentos não sejam confundidas, o que pode atrasar o tratamento correto e piorar o prognóstico do paciente.

Em conformidade a isso[23], relatarem após um estudo exploratório que a SSJ/NET apresenta muitos imitadores como síndrome da hipersensibilidade medicamentosa, erupção de droga morbiliforme, eritema multiforme e pustulose exantemática aguda[23]. No entanto, segundo os autores a avaliação dermatológica é útil para diagnosticar e diferenciar a SSJ / NET e seus imitadores uma vez que a apresentação da SSJ / NET clássica inclui desnudamento da pele, sinal Nikolsky positivo, alvos atípicos, febre e linfopenia, porém sendo necessário conhecimento específico sobre o tema[23].

Segundo[26], um diagnóstico preciso e rápido é necessário devido à alta taxa de mortalidade da SSJ/NET, que devem ser consideradas uma emergência dermatológica. Além disso, ao contrário do estudo citado anteriormente este demonstrou que apenas o diagnóstico clínico pode não ser suficiente, sendo altamente recomendada a realização de correlação patológica com a biópsia.[26] Segundo os autores uma possível explicação para os erros no diagnóstico clínico é a carência de especialistas em dermatologia nos centros comunitários e ambulatórios. O estudo realizado por[10] reforça essa informação, uma vez que pacientes encaminhados a centros médicos que costumam receber um alto volume de pacientes com NET apresentam um aumento da sobrevida, devido ao diagnóstico rápido e correto, reforçando a importância da expertise no diagnóstico precoce e na gestão dessa condição[10].

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

No entanto, o diagnóstico precoce de SSJ/NET é considerado bastante desafiador, uma vez que nos estágios iniciais essas síndromes se assemelham com outras síndromes cutâneas não severas.[17] Tendo isso em vista, a procura por marcadores diagnósticos da SSJ/NET principalmente na fase inicial da doença é considerada essencial para a redução da morbimortalidade e melhoria do prognóstico dos pacientes. [34]Identificaram em seu estudo por meio de análise proteômica cinco proteínas aumentadas em pacientes com SSJ/NET que nunca haviam sido relatadas anteriormente nessas síndromes e que não estão aumentadas em pacientes que apresentam reações cutâneas não graves adversas a drogas[34].

Do mesmo modo,[21]. relataram que a constatação de níveis séricos de IL-33 elevados, podem ser um fator indicador de NET em estágio inicial[21]. Em concordância[20] constaram em seus resultados que em pacientes com SSJ/NET os níveis de IL-15 e GNLY se encontram elevados e foram significativamente correlacionados com a extensão da doença em 112 pacientes com SSJ/NET. Além disso, o aumento dos níveis de IL-15 esteve associado à mortalidade hospitalar. Segundo os autores, os níveis de IL-15 medidos no soro de pacientes em estágio inicial da SSJ/NET podem servir como um marcador útil para o diagnóstico precoce e o monitoramento do prognóstico desta condição catastrófica[20]. Em complemento[30], afirmam que as medições dos níveis da relação entre o timo sérico/ níveis de quimioterapia regulamentada por ativação (TARC) é um fator que pode contribuir para o diagnóstico diferencial entre SSJ/NET e síndrome de hipersensibilidade induzida por drogas, uma vez que os autores detectaram que os níveis de TARC são menores em pacientes com SSJ/NET dessa forma os níveis de TARC podem ser considerado um potente diagnóstico diferencial[30].

Outro fator descoberto recentemente segundo Chen et al., que pode ser utilizado para diagnóstico da SSJ/NET é a determinação dos níveis de granulisina nas bolhas, que apresenta como vantagem ser um método não invasivo e útil para o diagnóstico diferencial e rápido entre SSJ/NET e outros distúrbios de pele bolhosos, facilitando a seleção do tratamento. Além disso, segundo os autores os níveis de granulisina de bolhas correlacionam-se com a gravidade clínica do SSJ/NET[19]. Juntos, todos esses dados, e as descobertas recentes desses novos marcadores diagnósticos de SSJ/NET nos últimos cinco anos evidenciam uma busca pela melhoria na rapidez diagnóstica tendo em vista a gravidade dessas síndromes. No entanto, os nossos próprios resultados a partir da busca na literatura retornou um número relativamente pequeno de trabalhos sobre o tema, principalmente sobre os marcadores diagnósticos. Diante disso, seria recomendada à amplificação dos estudos na área a fim de possibilitar aos profissionais um maior conhecimento sobre as síndromes facilitando o diagnóstico e melhoria do prognóstico do paciente, uma vez que o diagnóstico precoce e conduta correta estão intimamente associadas à diminuição da mortalidade.

As técnicas de cromatografia também têm alavancado como técnicas auxiliares para aceleração do diagnóstico dessas síndromes. Em nossa busca, essa técnica foi citada por dois autores. Segundo Mitre et al., essa técnica pode ser utilizada, por exemplo, para medir a granulisina, de forma que por mais que existem várias alternativas para medir as granulisinas séricas o teste rápido de granulisina imunocromatográfica pode facilitar um diagnóstico precoce da SSJ/NET sem a necessidade de um

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

laboratório, acelerando o diagnóstico[18]. Em concordância, Toussaint et al. afirmou em seu estudo que a utilização de um método analítico de triagem toxicológica por cromatografia líquida espectrometria de massa em tandem realizada em amostras de sangue pode auxiliar na descoberta da causa da síndrome quando exames de rotina e interrogatórios não obtém sucesso[24].

Somando-se a isso marcadores também tem sido encontrado e utilizado para detectar acometimento de órgãos e severidade das síndromes. Um estudo recente realizado por Gao et al. evidenciou que a hepatotoxicidade é uma complicação gastrointestinal que pode ocorrer em pacientes com SSJ/NET e que por mais que não esteja associada ao aumento de mortalidade, está intimamente correlacionada ao aumento do tempo de internação. Em complemento, verificou-se que o aumento dos níveis de IL-18 nos pacientes com SSJ/NET pode ser um indicador dessa complicação[22]. Em complemento, Zhang et al. relatam que os altos níveis de níveis de bilirrubina e creatinina totais no soro podem ser marcadores prognósticos de lesão hepática em pacientes com SSJ/NET[32]. Dessa forma, podemos constatar que se detectada precocemente por meio dos marcadores IL-18, bilirrubina e creatinina os efeitos hepáticos da síndrome podem ser mais rapidamente revertidos, melhorando o prognóstico e diminuindo o tempo de internação.

Como demonstrado, por mais que a SSJ/NET acometa principalmente peles e mucosas é uma síndrome que afeta multi-órgãos. Segundo Wang et al. quase metade dos pacientes apresentam dano visceral[31]. De acordo com Yang et al., dentre as sequelas mais comuns temos os problemas cutâneos e oculares, porém a SSJ/NET pode induzir o desenvolvimento de outras síndromes como lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Sjögren e outras doenças autoimunes. Segundo o autor, por acometer múltiplos órgãos se torna necessário o encaminhamento do paciente a diversos especialistas para acompanhamento contínuo e atendimento de longo prazo.[38] Em concordância, Chan et al. afirmam que os oftalmologistas podem ser os primeiros especialistas a detectaram a SSJ/NET, uma vez que os primeiros sintomas a aparecerem podem ser sintomas oculares isolados[25]. Tendo se observado nesta revisão a complexidade do diagnóstico e evolução clínica do paciente com SSJ/NET para diversos quadros clínicos discrepantes, salientamos a importância de uma equipe multidisciplinar nos ambulatórios e hospitais treinados e preparados para o diagnóstico e encaminhamento rápido e correto desses pacientes.

A fim de também contribuir para o melhor atendimento ao paciente após o diagnóstico, Bastuji-Garin et al. elaboraram um escore de severidade importantes para o prognóstico da NET que denominaram de SCORTEN. Nesse escore estão incluídos fatores que, em caso de presença, recebem a pontuação um e, em caso de ausência, os pacientes recebem a pontuação zero. Os fatores presentes na escala SCORTEN são: idade superior a 40 anos, presença de neoplasia, batimentos acima de 120 b.p.m., descolamento da epiderme superior a 10%, uréia superior a 28mg/dL, glicose superior a 252mg/dL e bicarbonato sérico superior a 20mg/dL. Segundo os autores, uma maior pontuação na escala SCORTEN está associada a um maior risco de mortalidade do paciente[40].

A nossa busca sistemática na literatura evidenciou que há uma tentativa de padronizar escalas alternativas a SCORTEN. Segundo[37] o objetivo de um novo modelo de previsão de mortalidade é

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

fornecer informações de prognóstico melhoradas aos pacientes. Diante disso, os autores desenvolveram um novo modelo, denominado ABCD-10, baseado em cinco fatores que são idade, níveis de bicabornato, neoplasia, diálise e superfície corporal atingida. Os resultados não demonstraram resultados significantes quando comparado o novo modelo proposto e o modelo de SCORTEN. No entanto, segundo os autores, seria necessário testar o modelo em uma população maior[37]. Em concordância a isso, Torres-Navarro et al. também compararam a escala de ABCD-10 com SCORTEN, porém utilizando apenas dezoito pacientes e evidenciaram que SCORTEN permanece sendo o preditor mais confiável de mortalidade[39].

Levando em consideração que a escala de SCORTEN, foi desenvolvida a mais de uma década, e que os conhecimentos sobre as síndromes são ampliados a todo momento, consideramos importantes a tentativas de validação de novos modelos de escore que possam auxiliar no conhecimento do possível prognóstico do paciente frente a sua situação atual. Da mesma forma, em nossa opinião o estudo de Torres-Navarro et al. [39] não invalida os resultados de[37] e seria de grande valia a validação do método ABCD-10 em populações maiores.

O diagnóstico correto e reconhecimento das síndromes SSJ/NET bem como o conhecimento do quadro atual do paciente serão essenciais para a conduta clínica e terapêutica correta. Linda et al., relataram que há uma associação entre a melhoria do prognóstico/diminuição da mortalidade e a utilização de imunoglobulinas associadas a corticoides[33]. No entanto, como já mencionado para que seja possível alcançar uma melhoria no prognóstico do paciente é necessário que o diagnóstico tenha sido feito de maneira rápida e eficiente. Para isso se torna necessário o corpo clínico possuir conhecimento das diversas formas de diagnóstico que podem ser utilizadas na detecção da SSJ/NET e estão reunidas nessa revisão sistemática, já que a associação entre a expertise no diagnóstico precoce bem como o diagnóstico rápido e adequado são essenciais para redução da mortalidade e morbidade e na gestão dessa condição[10,14].

5 CONCLUSÃO

Conclui-se a partir da revisão sistemática e discussões realizadas que, a SSJ/NET são duas formas da mesma patologia, fazendo parte de uma desordem esfoliativa grave da pele e das mucosas. No diagnóstico da SSJ a área de superfície total afetada é menor que 10%, enquanto que na NET a área afetada é superior a 30%. São diagnosticadas primariamente por meio de uma clínica característica e corroboradas pela história recente de administração de fármacos associados ao exame físico. No entanto, o diagnóstico é somente confirmado pela análise histopatológica que deve ser realizada o quanto antes, pois esse infiltrado de células mononucleares presente nesse quadro associa-se com uma alta a taxa de mortalidade. Além disso, foi demonstrado em nossa busca que existem outros marcadores descobertos recentemente que podem auxiliar no diagnóstico como a dosagem de granulosina, TARC, IL-33 e IL-15. Juntamente ao diagnóstico, as escalas de escore como a SCORTEN são de grande valia para mensurar a gravidade da doença definindo o melhor prognóstico incorporando às variáveis clínicas. Em adição, conclui-se a partir dos artigos encontrados que o conhecimento sobre o tema é essencial

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

para o diagnóstico rápido e eficiente e que a rapidez diagnóstica está intimamente correlacionada com a melhora no prognóstico do paciente.

REFERÊNCIAS

1. Oliveira A, Sanches M, Selores M. [Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis]. Acta Med Port. 2011;24(Suppl 4):995–1002.

2. White KD, Abe R, Ardern-Jones M, Beachkofsky T, Bouchard C, Carleton B, et al. SSJ/TEN 2017: Building Multidisciplinary Networks to Drive Science and Translation. J Allergy Clin Immunol Pract. 2018;6(1):38-69.

3. Ingen-Housz-Oro S, Duong T-A, Bensaid B, Bellon N, de Prost N, Lu D, et al. Epidermal necrolysis French national diagnosis and care protocol (PNDS; protocole national de diagnostic et de soins). Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):56.

4. Bulisani ACP, Sanches GD, Guimarães HP, Lopes RD, Vendrame LS, Lopes AC. Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica em medicina intensiva. Rev bras ter intensiva. 2006;18(3):292–7.

5. Oliveira AF, Silva ISN, Brito LP, Pereira RLA. Síndrome de Stevens-Johnson, aspectos fisiopatológicos: Uma revisão bibliográfica. Rev Cient Mult Nuc Conh. 2016;8(6):40-51.

6. Stocka-Labno E, Gabzdyl N, Misiak-galazka M, Pawlowska-Kisiel M, Lazowsk T, Rudnicka L. Stevens – johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an academic hospital setting: A 5-year retrospective study. Our Dermatology Online. 2016;7(4):381-4.

7. Rocha D, Rafael A, Sousa S. Síndroma de Stevens-Johnson: a importância do reconhecimento pelo médico de família. Rev Port Med Ger Fam. 2017;33(4):284-8.

8. Roviello CF, Menezes Rodrigues FS, Bertolini Gonçalves JA, Ribeiro Nogueira Ferraz R. Manifestações e tratamento da necrólise epidérmica tóxica e da síndrome de Stevens Johnson. J Health NPEPS. 2019;4(1):319-29.

9. Arguijo MB, Blázquez Díaz G, Burguillo Gallego R, Cabezas Francés E, Cadavid García V, Toro Torrijos LD, et al. Cuidados enfermeros en paciente geriátrico con síndrome de Stevens-Johnson relacionado con levofloxacino: a propósito de un caso. Gerokomos. 2010;21(3).

10. Traikia C, Hua C, Le Cleach L, Prost N, Hemery F, Bettuzzi T, et al. Individual- and hospital-level factors associated with epidermal necrolysis mortality: a nationwide multilevel study, France, 2012–2016. Br J Dermatol. 2020;182(4):900–6.

11. De Lara VC, Mourão MF, Fófano GA. Nécrolise epidérmica tóxica no brasil: aspectos clínicos e epidemiológicos. Rev Cient fagoc saúde. 2020;4(2):45-50.

12. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:39.

13. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol. 2013;133(5):1197–204.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

14. Misirlioglu ED, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, et al. Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions in Pediatric Patients: A Multicenter Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2017;5(3):757-63.

15. Laguna C, Martín B, Torrijos A, García-Melgares ML, Febrer I. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: experiencia clínica y revisión de la literatura especializada. Actas Dermosifiliogr. 2006;97(3):177-85.

16. Emerick MFB, Rodrigues MMT, Pedrosa DMAS, Novaes MRCG, Gottems LBD. Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica em um hospital do Distrito Federal. Rev Bras Enferm. 2014;67(6):898–904.

17. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. J Am Acad Dermatol. 2007;56(2):181–200.

18. Mitre V, Applebaum DS, Albahrani Y, Hsu S. Generalized bullous fixed drug eruption imitating toxic epidermal necrolysis: a case report and literature review. Dermatol Online J. 2017;23(7).

19. Chen C-B, Kuo K-L, Wang C-W, Lu C-W, Chung-Yee Hui R, Lu K-L, et al. Detecting Lesional Granulysin Levels for Rapid Diagnosis of Cytotoxic T lymphocyte–Mediated Bullous Skin Disorders. J Allergy Clin Immunol Pract. 2021; 9(3):1327-37.e3

20. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen CB, et al. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. J Invest Dermatol. 2017;137(5):1065-73.

21. Adachi A, Komine M, Tsuda H, Nakajima S, Kabashima K, Ohtsuki M. Differential expression of alarmins: IL-33 as a candidate marker for early diagnosis of toxic epidermal necrolysis. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(1):325-7.

22. Gao X, Tang X, Ai L, Gao Q, Liao Q, Chen M, et al. Acute pancreatic injuries: A complication of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with cytotoxic immunocell activation. J Am Acad Dermatol. 2021;84(3):644-53.

23. Weinkle A, Pettit C, Jani A, Keller J, Lu Y, Malachowski S, et al. Distinguishing Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis from clinical mimickers during inpatient dermatologic consultation—A retrospective chart review. J Am Acad Dermatol. 2019;81(3):749-57.

24. Toussaint C, Sanchez-Pena P, Titier K, Castaing N, Molimard M, Milpied B. Toxicological screening reveals toxic epidermal necrolysis likely carbamazepine-induced rather than idiopathic. J Allergy Clin Immunol Pract. 2020;8(6):2075–6.

25. Chan F, Benson MD, Plemel DJA, Mahmood MN, Chan SM. A diagnosis of Stevens-Johnson Syndrome (SSJ) in a patient presenting with superficial keratitis. Am J Ophthalmol Case Rep. 2018;11:167-9.

26. Lim VM, Do A, Berger TG, Nguyen AH, DeWeese J, Malone JD, et al. A decade of burn unit experience with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Clinical pathological diagnosis and risk factor awareness. Burns. 2016;42(4):836-43.

27. Park HJ, Yun J, Kang DY, Park J-W, Koh Y-I, Kim S, et al. Unique Clinical Characteristics and Prognosis of Allopurinol-Induced Severe Cutaneous Adverse Reactions. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(8):2739-49.e3

28. Horcajada-Reales C, Pulido-Pérez A, Suárez-Fernández R. Severe Cutaneous Drug Reactions: Do Overlapping Forms Exist? Actas Dermosifiliogr (English Edition). 2016;107(1):23-33.

RECIMA21 - REVISTA CIENTÍFICA MULTIDISCIPLINAR
ISSN 2675-6218

29. Zaouak A, Ben Salem F, Ben Jannet S, Hammami H, Fenniche S. Bullous fixed drug eruption: A potential diagnostic pitfall: a study of 18 cases. Therapies. 2019;74(5):527–30.

30. Komatsu-Fujii T, Kaneko S, Chinuki Y, Suyama Y, Ohta M, Niihara H, et al. Serum TARC levels are strongly correlated with blood eosinophil count in patients with drug eruptions. Allergol Int. 2017;66(1):116–22.

31. Wang L, Mei X-L. Retrospective Analysis of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in 88 Chinese Patients. Chin Med J. 2017;130(9):1062–8

32. Zhang Z, Li S, Zhang Z, Yu K, Duan X, Long L, et al. Clinical features, risk factors, and prognostic markers of drug-induced liver injury in patients with stevens-johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Indian J Dermatol. 2020;65(4):274

33. Chan L, Cook DK. A 10-year retrospective cohort study of the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in a New South Wales state referral hospital from 2006 to 2016. Int J Dermatol. 2019;58(10):1141-47.

34. Hama N, Nishimura K, Hasegawa A, Yuki A, Kume H, Adachi J, et al. Galectin-7 as a potential biomarker of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: identification by targeted proteomics using causative drug-exposed peripheral blood cells. J Allergy Clin Immunol Pract. 2019;7(8):2894-97.e7.

35. Sunaga Y, Kurosawa M, Ochiai H, Watanabe H, Sueki H, Azukizawa H, et al. The nationwide epidemiological survey of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japan, 2016-2018. J Dermatol Sci. 2020;100(3):175–82

36. Monteiro D, Egipto P, Barbosa J, Horta R, Amarante J, Silva P, et al. Nine years of a single referral center management of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). Cutan Ocul Toxicol. 2017;36(2):163–8

37. Noe MH, Rosenbach M, Hubbard RA, Mostaghimi A, Cardones AR, Chen JK, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality Among Patients With Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis—ABCD-10. JAMA Dermatol. 2019;155(4):448.

38. Yang C, Cho Y, Chen K, Chen Y, Song H, Chu C. Long-term Sequelae of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. Acta Derm Venerol. 2016;96(4):525–9

39. Torres-Navarro I, Briz-Redón Á, Botella-Casas G, Sahuquillo-Torralba A, Calle-Andrino A, Unamuno-Bustos B, et al. Accuracy of SCORTEN and ABCD-10 to predict mortality and the influence of renal function in Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. J Dermatol. 2020;47(10):1182–6.

40. Bastuji-Garin S, Ryzany B, Stern S, Shear NH, Nandi L, Roujeau JC. Clinical classification of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme, Arch. Dermatol. 1993;129:92–6.