



Compromiso inflamatorio de las glándulas ecrinas de la piel en el síndrome de disfunción orgánica múltiple

María Victoria Suárez, Elkin Peñaranda, Milton González, Especialistas en Dermatología, Octavio Martínez, Profesor Asociado, Michel Faizal, Profesor Asociado Dermatología, Medicina Interna Universidad Nacional de Colombia

SUMMARY

The tissular injury triggers two types of inflammatory response: one is local and its purpose is the restabishment of the tissue well-being, the other one in which there is a widening or generalization of the inflammation, affct many organs.

We present the case of a young man, mestecohybrid, farmer from the rural area of Mitú (Vaupés), who underwent a wasp sting in the right leg. He received treatment with some drugs like analgesics, antihemetics and antibiotics, developing later fever, dyspnea, rash, cutaneous target lesions and multiorganic disfunction.

The histopathology was in agreement with toxiderma brought on by medication. The patient received hemodynamic and ventilatory support, reaching full recovery.

Key words: *Multiorganic disfunction, skin, toxiderma*

RESUMEN

La lesión tisular provoca dos tipos de respuesta inflamatoria: una local, cuya finalidad es el restablecimiento del bienestar tisular y otra, en la que existe ampliación o generalización de la inflamación con el compromiso de múltiples órganos.

Se presenta el caso de un hombre joven, mestizo, agricultor procedente del área rural de Mitú (Vaupés) quien padeció de una picadura de avispa en la extremidad inferior derecha. Recibió tratamiento con varios fármacos como analgésicos, antieméticos y antibióticos, desarrollando fiebre, disnea, enantema, lesiones cutáneas en diana y disfunción multiorgánica. La histopatología fue acorde con toxidermia medicamentosa. El paciente recibió soporte hemodinámico y ventilatorio recuperándose plenamente.

Palabras claves: *Disfunción multiorgánica, piel, toxidermia*

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple (SDOM) representa la respuesta corporal a un insulto orgánico que disrumpe los mecanismos homeostáticos normales. Los órganos que disfuncionan y eventualmente fallan, por lo general no están primariamente lesionados en forma directa y usualmente existe un período de días a semanas entre los eventos iniciales incitadores y el desarrollo de disfunción orgánica distante (1).

Es el hospedero lesionado quien participa activamente en el proceso inflamatorio sistémico severo, no controlado, que conlleva SDOM. El SDOM es la consecuencia de un insulto que puede condicionar el sistema inmuno-inflamatorio del hospedero, de tal manera que la respuesta a un estímulo subsiguiente, sea exagerada. Inicialmente, como respuesta al primer insulto orgánico, se condiciona el sistema fagocítico mononuclear para que responda inflamatoriamente en forma exagerada a injurias subsiguientes. Cualquier insulto secundario amplificará dicha respuesta inmuno-inflamatoria, asociada a alteraciones del metabolismo celular y a isquemia orgánica, causales de la disfunción multiorgánica (1-3).

Aunque la inflamación en el SDOM está enteramente mediado por citoquinas inflamatorias circulantes, éstas no necesariamente se correlacionan con el grado de enfermedad clínica, y más aún, sus niveles circulantes no reflejan los niveles intracelulares y la lesión tisular que desencadenan es debida a la activación de cascadas secundarias de la inflamación, como estimulación de leucocitos y liberación de oxidantes y proteasas, activación de la cascada de coagulación y alteraciones endoteliales vasculares protrombóticas y proinflamatorias. La asociación entre una respuesta inflamatoria sistémica con una disfunción de la célula endotelial vascular,

Recibido el 1/03/2002.

Enviado a pares Académicos el 15/05/2002.

Aceptado para publicación el 1/12/2002

genera secuencialmente un déficit de perfusión tisular seguido de un deterioro metabólico celular, configurándose el SDOM (1).

El SDOM debe entenderse como la forma más severa de enfermedad que caracteriza la respuesta inflamatoria sistémica a variados insultos clínicos. La marca del SDOM es el desarrollo de disfunción fisiológica de dos o más órganos, después de un evento agudo que amenaza la homeostasis sistémica. Clínicamente, la disfunción pulmonar es la primera en aparecer, seguida por la hepática, intestinal y renal. Eventualmente todos los sistemas orgánicos se verán afectados, incluso la piel, cuyo compromiso representa un espectro clínico del síndrome que, aunque reconocido como inespecífico, es necesario pensar en él, describirlo y diferenciarlo de las múltiples alteraciones dermatológicas que pueden sufrir los pacientes en estado crítico (1).

Este estudio describe el compromiso inflamatorio de la piel en un paciente con SDOM, en quien tras una injuria inicial de carácter anafiláctico, desarrolla alteraciones cutáneas clínicamente evaluadas como síndrome de Steven Johnson por medicamentos, pero cuya biopsia de piel establece la presencia de un compromiso inflamatorio vascular y de glándulas ecrinas cutáneas. No se propone la especificidad de esta afección como el compromiso cutáneo del SDOM, sino como una parte del posible espectro de alteraciones cutáneas aún no suficientemente reconocidas del síndrome.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLINICO

Hombre de 28 años, procedente del área rural de Mitú (Vaupés), colono, agricultor, quien ingreso al Hospital San Juan de Dios de Bogotá el día 23 de octubre de 1998, por un cuadro de ocho días de evolución que inició, posterior a picaduras de avispas, en el miembro inferior derecho, con edema, calor y rubor por lo que consultó a un empírico quien formuló penicilina benzatínica, dipirona, bromuro de hioscina y metoclopramida intra-muscular, además prescribió ampicilina vía oral. Dos horas después de haber recibido la medicación, el paciente presentó exantema, disnea progresiva y fiebre. Por este motivo consultó al Hospital del Carmen (Vaupés), donde encontraron dificultad respiratoria, deshidratación y compromiso de piel y mucosa dado por eritema y vesículas (textuales de la remisión). Seis días después de estar en esta institución, el paciente fue remitido al Hospital de Mitú donde al ingreso encontraron presión arterial de 90/50 mmHg, frecuencia cardíaca de 110 latidos por minuto, frecuencia respiratoria de 60 por minuto y temperatura de 38 grados centígrados. El paciente estaba icterico y tenía hipoventilación bibasal. También referían el mismo compromiso de piel y mucosas. En el Hospital de Mitú realizaron cuadro hemático que mostró 19800 leucocitos mm³, 94% de poliformonucleares, glicemia de 113 mg%, nitrógeno uréico

de 52.7 mg%, creatinina de 1.9 mg%, aspartato amino transferasa (AST) de 180 UI/l, alanino amino transferasa (ALT) de 150 UI/L y bilirrubina total de 13.6mg%. Con estos hallazgos iniciaron manejo con inotrópicos sin mejoría, por lo que remitieron al Hospital de San Juan de Dios de Bogotá. Como único antecedente de importancia, el paciente había tenido blenorragia que fue tratada con penicilina. En el Hospital San Juan de Dios, en el servicio de urgencias, se encontró presión arterial de 118/60mmHg, frecuencia cardíaca de 120 por minuto y frecuencia respiratoria de 60 por minuto. Estaba icterico, con secreción conjuntival e hipoventilación bilateral con estertores crepitantes de predominio izquierdo. No había déficit neurológico. En piel describían máculas eritematosas diseminadas que coalescían en palmas y plantas, algunas con descamación central. Los diagnósticos presuntivos con estos hallazgos fueron: síndrome de dificultad respiratoria del adulto, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, neumonía basal izquierda, hepatitis isquémica vs. insuficiencia hepática, síndrome de shock tóxico vs. eritema multiforme.

Los gases arteriales mostraron pCO₂ de 30.9 mmHg, pO₂: 46.5 mmHg, HCO₃: 23.5 mmol/l, pH: 7.49, FIO₂: 0.4 lt por minuto. El cuadro hemático tenía 31300 leucocitos mm³ con 54 % de neutrófilos, hemoglobina de 13g/dl y plaquetas 149000 mm³. La velocidad de sedimentación globular estaba elevada, con un valor de 52mm/h. Las pruebas de coagulación estaban prolongadas, con un tiempo de protrombina de 31.4 segundos para un normal de 11; y un tiempo de tromboplastina de 55.8 segundos, para un normal de 30 segundos. Las aminotransferasas estaban dos veces por encima del valor normal, con un AST de 111 UI/L y un ALT de 133UI/L. La bilirrubina total era 11 mg/dl, con una directa de 9 mg/dl. Tenía una hipoglicemia de 48 mg/dl, unas proteínas totales de 5.3mg, con una albúmina de 2.9 mg. El nitrógeno uréico estaba elevado hasta 52 mg/dl, con creatinina de 1.5 mg%, depuración de creatinina de 67cc/min y proteinuria de 2 g en 24 horas, diuresis 3cc/kg/h. La radiografía de tórax mostró un infiltrado mixto difuso en ambos campos pulmonares, compatible con edema pulmonar. El paciente se trasladó entonces a la Unidad de Cuidado Intensivo con los siguientes diagnósticos: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome de shock tóxico, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, insuficiencia hepática, insuficiencia renal aguda, sepsis y eritema multiforme. En la Unidad de Cuidado Intensivo se inició soporte ventilatorio, soporte hidroelectrolítico, se colocó un catéter de Swan Ganz, nutrición enteral por sonda orogástrica y soporte inotrópico. Se inicio prostafilina endovenosa y manejo de falla hepática. Hacia el cuarto día de hospitalización, el paciente se encontraba severamente comprometido en su estado general con secreción y eritema conjuntival, erosiones

y costras serohemáticas a nivel del bermillón (Figura 1). En tronco y extremidades presentaba placas eritemato violáceas con un halo eritematoso muy bien definido, el centro más claro y una pápula folicular necrótica central (Figura 2 y 3). En las plantas de los pies había un desprendimiento total de la capa córnea. La impresión diagnóstica de Síndrome de Stevens Johnson fue planteada y se recomendó el manejo de soporte se contraindicó el empleo de corticosteroides. El estudio histopatológico evidenció alteración vacuolar de la membrana basal con un infiltrado constituido por poliformonuclear neutrófilos perifolicular, necrosis del ducto ecrino y signos indirectos de vasculitis (Figuras.4,5,6,7).

Como estudios complementarios: los hemocultivos, urocultivos, cultivo de secreción traqueal y el cultivo de las lesiones en piel fueron negativos.

Las serologías para hepatitis A,B,C y HIV fueron no reactivas.

El paciente evolucionó satisfactoriamente, por lo que fue posible desentubarlo el día once de hospitalización. Además los parámetros del cuadro hemático, pruebas de coagulación, transaminasas, proteínas, nitrógeno uréico, creatinina, proteinuria y depuración de creatinina retornaron a los valores normales.

Dada la evolución satisfactoria del paciente se dio salida, y cuando regresó al control por la consulta externa, la única secuela que se observó consistió en unos surcos transversales ungueales (líneas de Beau).

DISCUSIÓN

No existe forma segura de predecir qué pacientes desarrollarán el Síndrome de Disfunción Orgánica Múltiple, tras un evento de reconocida asociación causal y tampoco existen criterios claros que correlacionen severidad del insulto desencadenante y magnitud de la respuesta. Lo que si parece claro es que la mayor amenaza para el paciente no es la entidad nosológica desencadenante o una única disfunción orgánica, sino el proceso de deterioro fisiológico progresivo de varios sistemas orgánicos interdependientes, haciendo referencia el término *disfunción* a la incapacidad absoluta o relativa de la función orgánica para mantener la homeostasis (1-3).

El SDOM no es una entidad distintiva, sino un continuo de disfunciones en el que la severidad de la disfunción orgánica es variable entre pacientes, y aún en un mismo paciente, a lo largo del tiempo de evolución del síndrome. Los elementos básicos del síndrome, que subyacen en todos los casos, son la respuesta inmuno-inflamatoria generalizada no modulada y la hipoxia. La injuria inicial puede ser mínima, pero suficiente para sensibilizar el sistema inmune (teoría del macrófago) a responder con liberación de



Figura 1. Secreción conjuntival, costras serohemáticas y erosión del bermillón.



Figura 2. Lesiones en diana con necrosis central folicular en tronco y extremidades.

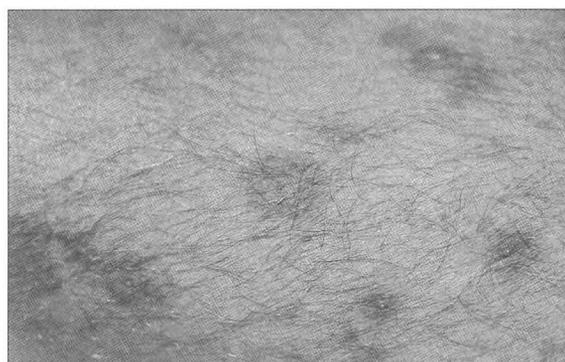


Figura 3. Acercamiento de las lesiones en diana.

citoquinas inflamatorias y amplificación de la respuesta inflamatoria ante una injuria secundaria aún de menor magnitud que la inicial (teoría del "doble hit"). Ante una respuesta inflamatoria sistémica, los neutrófilos como efectores finales de inflamación, son secuestrados en la microcirculación, en virtualmente todos los órganos, sin ser la piel la excepción. No hay una combinación específica de sistemas disfuncionales necesaria que defina el SDOM. La clarificación del significado diagnóstico del

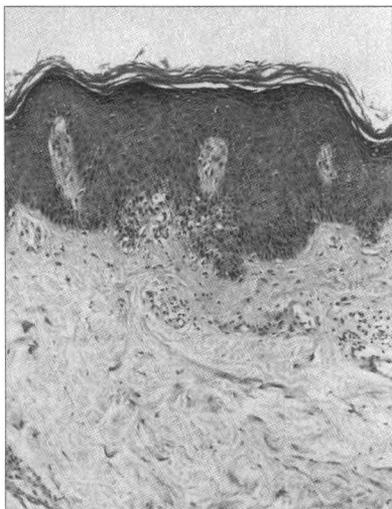


Figura 4. H.E. piel 4x alteración vacuolar focal y exocitosis.

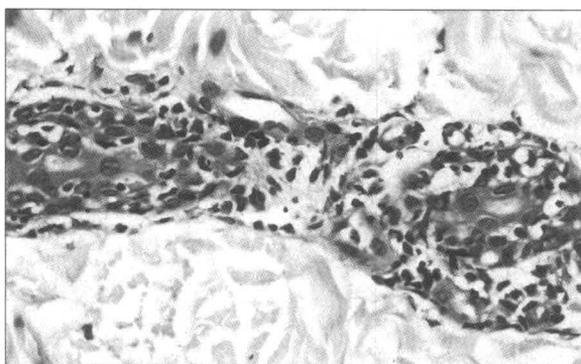


Figura 6. H.E. piel 40x infiltración del ducto ecrino por linfocitos.

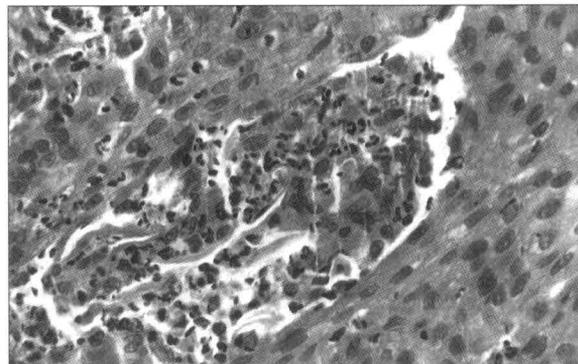


Figura 5. H.E. piel 40x microabsceso en epitelio del infundíbulo folicular.

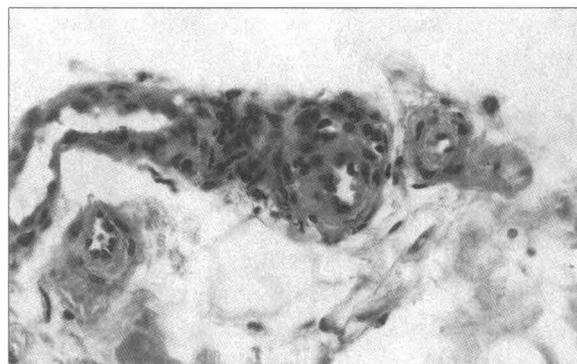


Figura 7. H.E. 40x infiltrado por polimorfonucleares de la pared vascular, proliferación endotelial.

compromiso de sistemas orgánicos poco o nada citados como participantes en la evolución temporal del SDOM, requiere consenso sobre posibles formas de participación y sus implicaciones pronósticas. Se puede hablar de insuficiencia cutánea como consecuencia de una dermatitis exfoliativa y la necrólisis epidérmica tóxica. Sobresale la disfunción de la barrera cutánea por la pérdida de agua y electrolitos (dos a tres litros en 24 horas en adultos con más del 50% de compromiso cutáneo), disregulación térmica, pérdida de la barrera cutánea a los gérmenes e infecciones (1).

El caso actual representa un hombre adulto, mestizo, agricultor y habitante permanente del área donde tuvo lugar el evento desencadenado por la picadura de avispa y el desarrollo de signos inflamatorios locales no infecciosos, tratado empíricamente con penicilina, metilbromuro de ioscina, dipirona, metoclopramida, ampicilina, que dos horas después desarrolla enantema, fiebre, disnea y cambios mentales psicóticos. El cuadro clínico se puede interpretar en los siguientes diagnósticos: reacción anafiláctica a la picadura de avispa, choque tóxico, reacción adversa a medicamentos.

La reacción adversa a medicamentos es una respuesta localizada o sistémica en presencia de una noxa farmacológica; se presenta en una a dos semanas seguidas a la exposición o incluso menor a un día si ha tenido una reacción anterior a la misma noxa; una vez retirada, desaparece la reacción y reaparece al reintroducirla. Los medicamentos implicados en la casuística de las toxidermias; suelen ser antibióticos: sulfonamidas, cotrimoxasole, ampicilina, quinolonas, macrólidos, AINES y anticonvulsivantes como fenitoina, carbamacepina (4-8).

Con relación al caso del paciente, éste se encuentra regularmente enfermo a los 11 días de sucedido el evento, febril, taquicárdico, taquipnéico, con dificultad respiratoria, en alcalosis respiratoria, hipoxémico, con compromiso muco-cutáneo, insuficiencia renal, hepática, hematológica y la histopatológica revelando foliculitis supurativa no infecciosa, infiltración por -polimorfonucleares (PMN), vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos y compromiso de glándulas ecrinas. En descripciones recientes, se evidencia la participación del PMN en la lesión ecrina de las reacciones medicamentosas, representado por la hidradenitis ecrina neutrofilica, siringometaplasia escamosa, eritema multiforme

con compromiso eczematoso y eritema multiforme en choque, así como las lesiones en piel secundarias al estado de coma (9-12).

El síndrome de Steven-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) son el aspecto de la misma enfermedad, desarrollándose NET a partir del SSJ. Las dos entidades pueden ser inducidas por los mismos medicamentos.

El Eritema Multiforme Mayor (EMM) debe ser excluido de este grupo apartando su inclusión con el SSJ (13). El (EMM) está desencadenando principalmente después de la infección de herpes simple o *Mycoplasma pneumoniae*. Las lesiones del EMM son máculas o placas "en tiro de Diana" mientras que las lesiones del SSJ son máculas purpúricas y ampollas ampliamente distribuidas con compromiso de las mucosas; las lesiones de la NET son extensas áreas de necrosis cutánea superficial con denudación. El substrato histopatológico es distintivo en el NET y el SSJ representado por la necrosis epidérmica diferente al EMM caracterizado por infiltración de linfocitos en la unión dermoepidérmica (13).

El SSJ y la NET son claramente desencadenados por medicamentos y la iniciación de los síntomas, entre una - tres semanas o en menos de 24 horas en casos recurrentes, expresan un evento inmunológico (14).

El medicamento agresor inadecuadamente detoxificado por el sistema del citocromo P-450 o por los queratinocitos epidérmicos, es presentado como hapteno por las moléculas del complejo de histocompatibilidad clase II y las moléculas de adhesión ICAM-1 presentes en las células de Langerhans y los queratinocitos epidérmicos (15-17) a clones de células $\alpha\beta$, estimulando la infiltración de linfocitos CD4, en la epidermis y CD8 en la dermis, los cuales secretan perforina, granzima β , interleucina (IL-12) interferon gamma, IL-5, IL-6, IL-10, y el factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) las cuales inducen la apoptosis de los queratinocitos (18,19). Recientemente ha sido incluido el papel de la interacción del ligando Fas en la necrosis de los queratinocitos de la NET (20). El óxido nítrico también es responsable por la apoptosis y la necrosis de los queratinocitos (21).

Los análisis inmunohistológicos anteriormente descritos representan los hallazgos histológicos: necrosis de los queratinocitos en la SSJ y la NET (1).

Las lesiones orgánicas, además de las cutáneas y mucosas en el SSJ y NET, son la necrosis del epitelio traqueobronquial provocando hipoxemia (22), el tracto gastrointestinal puede estar afectado desencadenando diarrea. El hígado o el riñón están infrecuentemente comprometidos y cuando lo están, no es severo (13).

En los pacientes con SSJ y NET la extensión de la necrosis es, por supuesto un factor pronóstico importante, pero la edad, el nitróge-

no uréico, son también significativos (23). Actualmente ha sido demostrado que la necrosis del epitelio bronquial es la mayor causa de muerte de los pacientes con NET (22). Investigadores del Hospital Henri Mondor desarrollaron el índice "Scorten" (24) en el que se identifican siete factores de riesgo independientes: edad mayor a 40 años, malignidad, compromiso cutáneo mayor al 10%, taquicardia 120/mto, nitrógeno uréico mayor a 10 mmol/l, glucosa mayor a 14 mmol/l, bicarbonato inferior a 20 mmol/l. Aplicando este índice, un paciente con un factor de riesgo tiene una probabilidad de morir del 3,2% y con cinco o más factores de riesgo, el 90%.

La insuficiencia cutánea aguda es consecuencia de la dermatitis exfoliativa y el NET. Sobresale la disfunción de la barrera cutánea por la pérdida de agua y electrolitos (2-3 l/24 horas en adultos con más del 50% de compromiso cutáneo) disregulación térmica, compromiso inmune e infecciones. La liberación de hormonas de choque incrementa el catabolismo, conduciendo a la resistencia a la insulina, hiperglicemia y glucosuria.

Los principios de tratamiento en los pacientes con quemaduras severas son aplicados en la NET y SSJ. El tratamiento incluye: hidratación, terapia anti-infección, soporte nutricional, temperatura ambiental calurosa y las medidas cutáneas. El cuidado de las vías aéreas incluye: aerosoles, aspiración bronquial, terapia ventilatoria. Los pacientes hipoxémicos, consecuencia de la necrosis del epitelio traqueobronquial, tienen mal pronóstico requiriendo, intubación y ventilación mecánica. Los tratamientos específicos en la NET y el SSJ. han sido desalentadores: corticosteroides, talidomida e inmunoglobulinas endovenosas. La rápida suspensión del medicamento culpable es esencial y determina el pronóstico siempre y cuando el medicamento sea de eliminación lenta.

Ante la presentación de múltiples medicamentos, es prudente suspender aquellos no vitales además de aquellos casuísticamente informados en las reacciones adversas a medicamentos.

En este caso clínico particular que nos ocupa, nuestra primera impresión diagnóstica fue el síndrome de Stevens-Johnson causante de la discusión multiorgánica, este diagnóstico es llamativo por los signos dermatológicos (compromiso mucoso y lesiones en Diana)

La marca patentada del SSJ y NET es la necrosis y apoptosis de los queratinocitos inducida por la invasión epidérmica por los linfocitos citotóxicos con la producción local de citoquinas.

Estos hallazgos fisiopatogénicos son traducidos histológicamente en la biopsia de la piel por la necrosis de los queratinocitos y el escaso infiltrado linfocitario dermoepidérmico.

El laudo histológico de este resultado de varias biopsias tomadas en la evolución clínica estaba representado por alteraciones vacuolares

de la membrana basal, infiltración de los folículos por polimorfonucleares neutrófilos, signos indirectos de vasculitis y, como hallazgo llamativo, la necrosis de los ductos ecrinos, hallazgos inaceptables para la objetivación del diagnóstico del SSJ. La evidencia de la necrosis del ducto ecrino, el infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos y los signos indirectos de vasculitis, están informados en la biopsia de pacientes en "coma por drogas" (9), el cual es un cuadro asociado a medicamentos barbitúricos, benzodiacepinas, narcóticos, antidepressivos tricíclicos, además del coma hipoglucémico y alteraciones neurológicas centrales. La constatación de los hallazgos clínicos se inicia una hora después de la intoxicación aguda y está constituido por lesiones ampliamente distribuidas: máculas eritematosas, placas violáceas, ampollas y erosiones.

El compromiso multiorgánico de este caso representado por fiebre, taquicardia, taquipnea, hipoxemia, insuficiencia renal, hepática, alteraciones hematológicas, (leucocitosis, neutrofilia, elevación de la velocidad de sedimentación globular) no es representativo de la NET o SSJ exceptuando las alteraciones ventilatorias lejas, las hepáticas o renales (24).

CONCLUSIÓN

El diagnóstico diferencial en el caso presentado se centra en la participación del neutrófilo en la lesión de las glándulas ecrinas de la piel, en el contexto de una respuesta inflamatoria sistémica, sin que dicho compromiso cutáneo sea específico de ella. Entre dichas lesiones, frecuentemente asociadas con reacción medicamentosa (lesión secundaria suficiente para amplificar la respuesta inmune de un paciente previamente sensibilizado por la picadura de un insecto), se cuentan la hidradenitis ecrina neutrofílica, la siringometaplasia escamosa, el eritema multiforme con compromiso ecrino y el eritema multiforme. El aporte significativo del caso presentado radica en los hallazgos histopatológicos de piel en el curso clínico del SDMO, dados por alteraciones vacuolares de la membrana basal, infiltración de los folículos por neutrófilos, signos indirectos de vasculitis y la necrosis de los ductos ecrinos.

Aunque la presentación clínica fue sugestiva de un Síndrome de Stevens-Johnson, los hallazgos histopatológicos en piel antes descritos lo descartan fehacientemente, puesto que los propios de este síndrome son la necrosis de los queratinocitos, inducida por la invasión epidérmica de linfocitos citotóxicos, y el escaso infiltrado linfocitario dermoepidérmico.

AGRADECIMIENTOS: *Dr. Fernando Palma, profesor Dermatopatología, Universidad Nacional de Colombia, por la interpretación de la histología. Dr. Alonso Gómez, profesor Medicina Interna Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital San Juan de Dios, Universidad Nacional de Colombia, por la orientación en la interpretación y conclusión del caso.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **Fein A.M, Abrahan E.M, Balk R.A et al** Sepsis and multiorgan failure. Pennsylvania Library of Congress. 1997.
2. **Stawiski M.A, Callen J, Cooper M.A.** Insect bites and stings. *Emergency Med Clin of N A* 1985; 785-808.
3. **Manders S.M.** Toxin - mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 383-398.
4. **Frussick R, Knowles S, Shear NH.** Cutaneous drug reactions. *Current Problems in Dermatology* 1994; 3: 81-124.
5. **Bork K.** Cutaneous side effects of Drugs. Philadelphia, WB Saunders 1988.
6. **Behrani VS.** Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. *Immunology and Allergic Clin N A* 1998; 18: 867-895.
7. **Roujeau J C, Stern RS.** adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272-1285.
8. **Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al** Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome and Erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993; 129: 92-96.
9. **Wenzel F.G, Hom T,** Non neoplastic disorders of the eccrine glands. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 1-17.
10. **Bachmeyer C, Chaibi P, Aractingi S,** Neutrophilic eccrine hidradenitis induced by granulocyte colony-stimulating factor. *Br J Dermatol* 1998; 139: 354-356.
11. **Cote B, Wechsler J, Bastuji-Garin S et al.** Clinicopathologic correlation in Erythema Multiforme and Stevens-Johnson Syndrome. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1268-1272.
12. **Inachi S, Mizutani h, Shimizu M,** Epidermal apoptotic cell death in Erythema Multiforme and Stevens-Johnson Syndrome. *Arch Dermatol* 1997; 133: 845-849.
13. **Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al** A clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 129:92-96, 1993.
14. **Revuz J.** New Advances in severe adverse Drug Reactions. *Dermatologic clin* 2001, 19,4:697-709.
15. **Correia O, Delgado L, Ramos JP et al.** Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis, further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol* 1993; 129:466-468.
16. **Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, et al** Macrophages and tumor necrosis factor in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 130:605-608, 1994.
17. **Villada CT, Bourgault I, Revuz J:** Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1992; 128:50-58.
18. **Yawalkar N, Egli F, Hari Y et al** Infiltration of cytotoxic T cells in drug induced cutaneous eruptions. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:847-855.
19. **Yawalkar N, Hari Y, Helbing A et al** Elevated serum levels of interleukins 5, 6 and 10 in a patient with drug-induced exanthem caused by systemic corticosteroids. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:790-793.
20. **Viard I, Wehrli P, Bullani R et al** Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282:490-493.
21. **Lerner LH, Qureshi AA, Reddy BV et al** Nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *J Invest Dermatol* 2000; 114:196-199.
22. **Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M et al** Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: A prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997; 23:1237-1244.
23. **Revuz J, Penso D, Roujeau JC et al** Toxic epidermal Arch Dermatol 1987; 123:1160-1165.
24. **Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al** SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-153.