

Editorial

Treating Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with high doses of glucocorticosteroids

Luis Fernando Ramírez, Pascal Demoly

Allergy Unit, Inserm U657, University Hospital of Montpellier; Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 34295 Montpellier cedex 05, France

Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are drug-induced diseases with a low incidence but high mortality. Numbers come mainly from large cohorts such as the European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (EuroSCAR study, <http://regiscar.uni-freiburg.de>) and others. Thus, the annual incidences of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are estimated to be between 1.2 to 6 and 0.5 to 1.2 cases per million inhabitants, respectively^{1,2}. Mortality rate has been estimated as high as 30–50% for toxic epidermal necrolysis and lower in Stevens–Johnson syndrome patients (5%). The most commonly associated drugs include antimicrobial sulphonamides, betalactams, anticonvulsants (except valproic acid), allopurinol, nevirapine, and oxicam-NSAIDS (such as piroxicam)^{1,2}. Most, but not all, cases occur within the first 8 weeks of drug exposure.

In Colombia, no such data are available. But assuming that the incidence is the same as in Europe and the USA, at least 75 cases occur each year in Colombia.

Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are considered to be the same disease but of different severities across a spectrum, with their distinction largely based on the degree of skin detachment: 1–10% (Stevens–Johnson syndrome), 10–30% (overlap syndrome) and >30% (toxic epidermal necrolysis). The most important aspects in the diagnosis include the detachment of at least 1% of the body surface area in addition to the involvement of at least one mucous membrane, together with an appropriate temporal relationship to the implicated drug.

Diagnosis relies mainly on clinical signs together with the histological analysis of a skin biopsy showing typical full-thickness epidermal necrolysis due to extensive keratinocyte apoptosis. Ideally, the diagnosis should be made by a physician with adverse drug reaction experience, and this was the case in the study published in this journal issue where the authors treated with high dose corticosteroids 7 patients with Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis³. Severity and

prognosis are linked to clinical extension, a rapid recognition of the disease, prompt withdrawal of the culprit drugs and appropriate supportive care, ideally in an intensive care unit. Severity is currently best appreciated using the SCORTEN⁴, a severity-of-illness score for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis based on a minimal set of well-defined variables calculated within 24 hours of admission. In the present study the initial SCORTEN of the patients is unknown.

Very few risk factors have been identified so far. Clearly some drugs are more prone to Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis and some HLA B alleles play a role in some ethnicities. For example, a strong association between carbamazepine-induced Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis has been described for HLA-B*1502 in a Han Chinese population⁵. In European and Japanese patients, HLA-B*1502 does not seem to be a risk factor, highlighting the importance of ethnicity in genetic predisposition. Collecting data from every country may help to better dissect the pathophysiology and better understand this disease.

Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis is a life threatening condition and therefore supportive care is an essential part of the therapeutic approach. Early referral to burn centers increases the survival rate. While there is no standard treatment, the management of fluid and electrolyte requirements and antibiotics in case of a sepsis are of most importance. Other drugs given in addition to supportive care, such as corticosteroids, thalidomide, cyclosporin A, high-dose intravenous immunoglobulins, TNF antagonists are often used on an individual basis, but, there are few proper evaluations of these treatments. To date, a specific therapy for Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis that has shown efficacy in controlled clinical trials unfortunately does not exist⁶.

In the present study, 6 patients had Stevens–Johnson syndrome and 1 toxic epidermal necrolysis. They were rapidly treated with high-dose glucocorticosteroids (more than 5 mg/kg) with good results. None of the pa-

tients died. Side effects were acceptable (1 hypokalemia, 1 bradycardia without any consequences). Systemic glucocorticosteroids were in fact the standard treatment until the early 1990's, with little evidence until a small retrospective monocenter study suggesting that a short course of high dose dexamethasone may be of benefit⁷ in 12 patients included over a period of 10 years. The EuroSCAR retrospective case-control study concluded however, that glucocorticosteroids did not show a significant effect on mortality in comparison with supportive care only⁸. Controlled studies are indeed needed, including more severe patients, given the example of intravenous immunoglobulins which were shown to be dramatically effective in case reports and some non-controlled clinical studies and still remain controversial, because of studies with negative or even opposite results⁶.

References

- Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Autoimmun Rev. 2008;7:598-605.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol. 2008;128:35-44.
- Díaz J, Bonilla D, Ramírez AF, Herrera M, Ramírez LF, Sevrano C. Dosis altas de corticoides sistémicos en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica: descripción de siete casos y revisión de la literatura. Rev Col Dermatol. 2011;19:13-9
- Sekula P, Liss Y, Davidovici B, Dunant A, Roujeau JC, Kardaun S, Naldi et al. Evaluation of SCORTEN on a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis included in the RegiSCAR Study. J Burn Care Res. 2011;32:237-45.
- Hung SI, Chung WH, Liu ZS, Chen CH, Hsieh MS, Hui RC, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. Pharmacogenomics. 2010;11:349-56.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:39.
- Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Acta Derm Venereol. 2007;87:144-8.
- Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. 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. 2008;58:33-40.

Tratamiento del síndrome de Stevens Johnson y de la necrólisis epidérmica tóxica con grandes dosis de glucocorticoides

Luis Fernando Ramírez, Pascal Demoly

Allergy Unit, Inserm U657, University Hospital of Montpellier; Département de Pneumologie et Addictologie, Hôpital Arnaud de Villeneuve, 34295 Montpellier cedex 05, France

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son enfermedades inducidas por medicamentos, con baja incidencia pero con alta mortalidad. Las cifras provienen principalmente de grandes cohortes, como la del *Severe Cutaneous Adverse Reactions European Register* (EuroSCAR, <http://regiscar.uni-freiburg.de>), entre otros. La incidencia anual para el síndrome de Stevens-Johnson y para la necrólisis epidérmica tóxica está estimada entre 1,2 y 6 y entre 0,5 y 1,2 casos por millón de habitantes, respectivamente¹. La tasa de mortalidad estimada es tan alta como de 30 a 50% para la necrólisis epidérmica tóxica y menor (5%) para el síndrome de Stevens-Johnson. Los medicamentos más frecuentemente implicados son las sulfas, los betalactámicos, los anti-convulsivos (excepto el ácido valproico), el allopurinol, la nevirapina y los antiinflamatorios no esteroideos de tipo oxicam (por ejemplo, piroxicam)^{1,2}. La mayoría –aunque no todos los casos– se presenta en las primeras ocho semanas después de la exposición al medicamento.

En Colombia, no hay datos disponibles sobre estos aspectos. No obstante, si se asume que su incidencia es similar a la que se presenta en Europa y en Estados Unidos, se calcula en 75 casos anuales, por lo menos.

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica se consideran como diferentes formas de la misma enfermedad, que se diferencian según el grado de desprendimiento epidérmico: de 1 a 10% en el síndrome de Stevens-Johnson, de 10 a 30% en el síndrome de superposición y mayor del 30% en la necrólisis epidérmica tóxica. Los aspectos más importantes en el diagnóstico incluyen el desprendimiento epidérmico del 1% de la superficie cutánea, por lo menos, y del compromiso de una membrana mucosa, por lo menos, en el marco de una relación temporal con el medicamento implicado. El diagnóstico se basa principalmente en los signos clínicos, junto con los hallazgos de la biopsia de pie en la que se observa una necrosis de todo el espesor de la epidermis, secundaria a la apoptosis extensa de los queratinocitos.

Idealmente, el diagnóstico debe ser hecho por un médico con experiencia en reacciones adversas a medicamentos, como en el caso del estudio publicado en esta revista, en el que los autores trataron 7 pacientes con síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica con grandes dosis de corticoides sistémicos³. La gravedad y el pronóstico se relacionan con la extensión del compromiso clínico, con el reconocimiento rápido de la enfermedad y con la pronta suspensión de los medicamentos implicados, además del cuidado de soporte que, de ser posible, debe hacerse en una unidad de cuidados intensivos.

La gravedad de la enfermedad puede valorarse mejor mediante el uso del SCORTEN (*Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*)⁴, que se basa en un número pequeño de variables bien definidas que deben calcularse en las primeras 24 horas después de la hospitalización del paciente. En este estudio, no se conocen las cifras del SCORTEN inicial. Existen muy pocos factores de riesgo identificados hasta el momento. Algunos medicamentos son más propensos a causar síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y algunos alelos HLA-B juegan un papel en algunas etnias. Por ejemplo, existe una fuerte asociación entre el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica inducida por la carbamazepina y el HLA-B*1502 en una población china de la etnia Han⁵. Esta asociación no parece ser un factor de riesgo en los pacientes europeos y japoneses, lo cual resalta la importancia de la etnia en la predisposición genética. La recopilación de datos de los diferentes países ayudaría a comprender mejor la fisiopatología y brindaría un mejor entendimiento de esta enfermedad.

El síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica es una enfermedad que pone en riesgo la vida y, por lo tanto, el cuidado de soporte es una parte esencial del enfoque terapéutico. La remisión temprana a centros de manejo de pacientes con quemaduras, aumenta la tasa de supervivencia. Mientras no exista un tratamiento estándar, el reemplazo hidroelectrolítico y la administración de antibióticos en casos de sepsis, son lo más importante. Además, en casos individuales se han usado medicamentos, como los esteroides, la talidomida, la ciclosporina A, la inmunoglobulina endovenosa en grandes dosis y los antagonistas del factor de necrosis tumoral, pero existen pocas evaluaciones apropiadas sobre los mismos. Hasta el momento, infelizmente no existe ningún tratamiento específico que haya demostrado ser eficaz para el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica en ensayos clínicos controlados⁶.

En el estudio publicado en este número de la revista, se presentan los resultados de seis pacientes con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson y uno, de necrólisis epidérmica tóxica. Los pacientes fueron tratados

con grandes dosis de esteroides (más de 5 mg/kg) con buenos resultados y ningún paciente murió. Los efectos secundarios fueron aceptables (hipopotasemia en uno y bradicardia en otro, sin consecuencias). De hecho, los esteroides fueron el tratamiento estándar hasta principios de los 90, con pocos resultados hasta que un pequeño estudio retrospectivo de un solo centro de 12 pacientes en un periodo de 10 años, sugirió que un curso corto de dexametasona a grandes dosis podría ser beneficioso⁷. Sin embargo, en el estudio retrospectivo de casos y controles del EuroSCAR se concluyó que los esteroides no tenían un efecto significativo sobre la mortalidad, en comparación con las medidas de soporte como único tratamiento⁸.

Se necesitan estudios clínicos controlados que incluyan pacientes más graves, teniendo en cuenta que el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa ha sido efectivo de manera notable en los casos reportados y en algunos estudios clínicos no controlados, pero sigue siendo controversial por sus resultados negativos y hasta contrarios en algunos estudios.

Referencias

- Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, Cheema GS, Gershwin ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Autoimmun Rev. 2008;7:598-605.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol. 2008;128:35-44.
- Díaz J, Bonilla D, Ramírez AF, Herrera M, Ramírez LF, Serrano C. Dosis altas de corticoides sistémicos en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: descripción de siete casos y revisión de la literatura. Rev Col Dermatol. 2011;19: 13-19.
- Sekula P, Liss Y, Davidovici B, Dunant A, Roujeau JC, Kardaun S, Naldi et al. Evaluation of SCORTEN on a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis included in the RegiSCAR Study. J Burn Care Res. 2011;32:237-45.
- Hung SI, Chung WH, Liu ZS, Chen CH, Hsieh MS, Hui RC, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. Pharmacogenomics. 2010;11:349-56.
- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:39.
- Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Acta Derm Venereol. 2007;87:144-8.
- Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. 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. 2008;58:33-40.