

# Toksik Epidermal Nekrolizis ve Göz Tutulumu: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

## Toxic Epidermal Necrolysis and Ocular Involvement: Case Report and Review of Literature

Dr. Alparslan ŞAHİN,<sup>a</sup>  
Dr. Şeyhmus ARI,<sup>a</sup>  
Dr. Velat ŞEN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Diyarbakır

Geliş Tarihi/Received: 15.01.2010  
Kabul Tarihi/Accepted: 22.03.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Alparslan ŞAHİN  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD, Diyarbakır,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dralparslansahin@gmail.com

**ÖZET** Toksik epidermal nekrolizis (TEN), hayatı tehdit eden, ciltte ve muköz membranlarda soyulmalarla seyreden akut inflamatuvar, çoklu sistemik bir hastalıktır. Patofizyolojisi tam olarak anlaşılamamakla birlikte, ilaç alımının ve enfeksiyonların tetiklediği otoimmün bir fenomen olarak tanımlanmaktadır. TEN'li hastalarda göz tutulumu sık görülür ve ciddi seyredip körlüğe yol açabilmektedir. TEN tedavisinde multidisipliner bir yaklaşım gereklidir. Komplikasyonların şiddetini ve geç dönemde oküler sekel oluşumunu en aza indirmek amacıyla göz hastalıkları uzmanları tarafından erken muayene edilmesi ve sık takip edilmesi önerilmektedir. Bu makalede, iki taraflı göz tutulumu olan ve intravenöz immün globulin ile tedavi edilip komplikasyonları açısından takip edilen TEN'li bir olgu sunulmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Epidermal nekrolizis, toksik; göz belirtileri

**ABSTRACT** Toxic epidermal necrolysis (TEN) is an acute inflammatory multisystem life-threatening disease that results in extensive sloughing of mucous membranes and skin. The pathophysiology of TEN remains unknown but is generally assumed to be an autoimmune phenomenon triggered by drug intake or infections. Ocular involvement is common among patients with TEN and can be severe and can give rise to blinding. A multidisciplinary approach to the treatment of TEN is necessary. Early ophthalmologic consultation and frequent follow-up by an ophthalmologist is recommended to minimize the possibility and severity of complications and late ocular sequel. We present a case of TEN with bilateral ocular involvement in whom we treat with intravenous immune globulin and follow up for the complications.

**Key Words:** Epidermal necrolysis, toxic; eye manifestations

**Türkiye Klinikleri J Ophthalmol 2010;19(3):197-202**

**T**oksik epidermal nekrolizis (TEN), çoğunlukla ilaçlara bağlı gelişen, nadiren de enfeksiyonların neden olduğu, mukokütanöz ve sistemik reaksiyonlarla seyreden bir hastalıktır. TEN, ateş, geniş yayılım gösteren eritematöz raşlar, bül oluşumu, aşırı deri soyulması ve mukozal yüzeylerin inflamasyonu ile karakterizedir.<sup>1</sup> Derideki soyulmalar toplam vücut yüzey alanının %30'undan fazladır.<sup>2</sup> TEN'in akut evresinde mortalite oranını %25 ile %31 arasında bildirilmekle birlikte bu oran 60 yaş üzerinde belirgin bir şekilde artmaktadır.<sup>3</sup>

Öncelikli hedef hasta hayatının kurtarılması olduğundan, tıbbi müdahaleler de geniş yayılım gösteren deri soyulmaları ve hayati organ bozukluklarına yönelik planlanmaktadır. Bu durumda göz bulguları

unutulabilmekte ve körlüğe kadar uzanan bir yelpazede komplikasyonlar oluşabilmektedir. Hastaların çoğunda TEN'in deri üzerindeki tahrip edici etkileriyle eş zamanlı olarak akut dönemde gözde de oküler yüzey inflamasyonu ve ülserasyonu gelişebilmektedir.<sup>4</sup> Oküler bulgular, farklı şiddette seyreden konjonktivit, kapak ödemi, iltihabi sekresyon, membran oluşumu, skatrizan semblefaron, forniks kısılması, korneal ülser, panoftalmi ile karışımına çıkabilmektedir.<sup>5</sup>

Bu makalede, yoğun konjonktivit, kapak ödemi, semblefaronu, konjonktival sekresyonları olan TEN'li bir olgu sunulmuş ve konu ile ilgili literatür gözden geçirilmiştir. Hastanın bilgi ve resimlerinin yayınlanması için hasta yakınından bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır.

## OLGU SUNUMU

Dokuz yaşındaki erkek hasta, yüksek ateş ve vücudunda döküntü şikâyetiyle çocuk hastalıkları kliniğine getirildi. Beş gündür yüksek ateş nedeniyle ibuprofen, kristalize penisilin G, metranidazol ve klaritromisin kullanımı hikayesi mevcut idi. Hastanın kristalize penisilin G kullanımı sonrasında cildinde kahverengi, mor birleşme eğiliminde olan yaygın deri döküntüleri ve deride soyulma şikâyetleri olmuş ve başvurduğu 2. basamak sağlık kuruluşundan Stevens-Johnson sendromu ön tanısı ile üniversitemiz hastanesine sevk edilmişti.

Hastanın başvurduğunda genel durumu orta, şuur açık, vücut ısısı 39°C, nabız 132/dakika, arteriyel kan basıncı 90/50 mmHg idi. Yüzde, dudakta ve tüm vücutta büllöz lezyonlar, soyulmalar ve yer yer cilt altı kanamalar mevcuttu. Ağız içi mukozada yer yer hemorajik lezyonlar var idi. Solunum sistemi muayenesinde kaba raller tespit edildi. Göz kapaklarında soyulmalar ve büllöz lezyonlar mevcuttu. Göz kapakları yoğun sekresyon nedeniyle birbirine yapışık görünümdeydi. Konjonktiva hiperemik, kornea normal olarak izlendi. Kapak konjonktivasında membranöz oluşumlar mevcuttu. Mevcut bulguları ve hikâyesi ile hastaya TEN tanısı kondu (Resim 1).

Çocuk hastalıkları yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaya maske ile oksijen verildi. Sıvı rep-

lasmanı 2500 cc/m<sup>2</sup> 1/3 izomiks mayi ile yapıldı. Ayrıca intravenöz (IV) siprofloksasin tedavisi başlandı. Plastik cerrahi tarafından her gün permasol, dekspantenol ve mupirosin ile pansumanı yapıldı. Ağız yaraları için gliserin/prokain hidroklorid ve nistatin kullanıldı. Hasta fentanil ile uyutuldu. Gözleri için topikal lomefloksasin (2 x 1) ve polivinil alkol + povidon (12 x 1) damlalar kullanıldı. Günlük olarak konjonktiva altı membranların ve fornikslerin temizliği yapıldı. Kornea epitel defekti açısından kontrol edildi. Hastaya 3 gün süreyle 2 g/kg/gün IV immünglobulin (İVİG) verildi. Tedavinin 3. günü yüksek ateşin devam etmesi üzerine (gün içinde 1-2 kez 39-40°C) tedaviye IV vankomisin eklendi. Kan kültürlerinde üreme olmadı. Lezyonların bir miktar gerilemesi ve oral alımın başlamasıyla IV mayi 1500 cc/m<sup>2</sup>'ye inildi. Yatışının 14. gününde lezyonlarda belirgin düzelme göz-



**RESİM 1:** İlk başvuru anında olgunun deri ve müköz membran tutulumu ve yaygın bül oluşumu ile yoğun sekresyona bağlı göz kapaklarında yapışma görülmektedir.

lendi (Resim 2). Hastalığının 20. gününe doğru yüksek ateşin düşmesi üzerine 3 gün daha takip edilen hasta öneriler ile taburcu edildi.

TEN açısından ibuprofen, prokain penisilin veya klaritromisin başlatıcı etken olarak düşünüldü. Aileye penisilin, metronidazol, klaritromisin, ibuprofen kullanmaması, hastalık durumunda alternatif ilaçları kullanması gerektiği yazılı olarak verildi.

Hasta 1 ay sonra kontrole geldiğinde sistemik muayenesinde patoloji saptanmadı. Göz muayenesinde ise gözyaşı kırılma zamanının azaldığı (her iki gözde 6 saniye) ve özellikle sağ tarafta daha belirgin olmak üzere alt punktu mlarda yapışıklıklara bağlı tıkanma olduğu gözlemlendi (Resim 3). Tıkanmaya neden olan yapışıklıklar makas ile kesildi ve punktum açıklığı sağlandı. Lomefloksasin 2x1, polivinil alkol + povidon 8x1 ve rimeksolon 4x1 şeklinde ilaçları tekrar düzenlendi. Hastanın 3. aydaki kontrolünde punktum kenarındaki konjonktivada yapışıklıklar izlenirken punktumun açık olduğu tespit edildi. Hastanın tedavisi düzenlenerek (poli-



**RESİM 2:** Olgunun 2 hafta sonraki görünümü.



**RESİM 3:** Olgunun 1 ay sonraki görünümü. Alt punktu mları içine alan konjonktival yapışıklıklar görülmektedir.

vinil alkol + povidon 8x1 ve rimeksolon 3x1) 3 aylık aralarla takibi önerildi.

## TARTIŞMA

Etiyolojisi tam olarak bilinmese de, TEN'e çoğunlukla ilaçlar ve enfeksiyonların sebep olduğu düşünülmektedir. En fazla etkilediği düşünülen ilaçlar antibiyotikler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar ve antikonvulzanlardır.<sup>6</sup> Bilinen risk faktörleri arasında ileri yaş, uzun dönem steroid kullanımı, otoimmün hastalıklar, HIV yer almaktadır.<sup>7</sup> TEN insidansı yılda 1-1.4 olgu/ milyon olarak tahmin edilmektedir.<sup>8</sup> Apoptozisten kaynaklanan masif keratinosit kaybının ve periferik mononükleer kan hücrelerinde eksprese edilen Fas-Fas ligandın aktivasyonu ile epidermiste nekrolizis yaptığı öne sürülmüştür.<sup>9</sup>

Toksik epidermal nekroliziste tanı sıklıkla klinik olarak konur, ancak stafilokoksik haşlanmış deri sendromu ile ayırıcı tanısı mutlaka yapılmalıdır. Stafilokoksik haşlanmış deri sendromunda mukozal yüzeyler ve iç organlarda tutulum olmaz. Ayrışmanın olduğu tabaka dermis epidermis bileşkesi olmayıp intra epidermal düzlemedir.

Hastalık, cilt bulgularının ortaya çıkmasından 1 ila 3 gün kadar önce ateş, boğaz ağrısı, ishal, kas ağrısı, letarji, gözlerde yanma hissi, yutma güçlüğü, artralji gibi spesifik olmayan semptom ve bulgularla ortaya çıkmaktadır. Bu semptomları deride büllöz lezyonlar ve bu lezyonların etrafında eritematöz görünüm takip eder. Cilt lezyonları yüzde,

gövdede, proksimal üst ekstremitelerdeki deride yanma hissi ve kabarmalarla kendini belli eder ve sonra tüm vücuda yayılır. Nekrotik epidermin alttaki dermis tabakasından ayrılmasıyla, dermis ve epidermis arasındaki boşluğa sıvı dolmaya başlar ve kabarcıklar oluşur.<sup>7</sup> Deri pigmetasyon değişiklikleri en sık görülen cilt sekeleridir. Hastalığın seyrinde trombositopeni ve nötropeni gelişebilir ve bu durum septik komplikasyonlar ile birleşir ise, çoklu organ yetmezlikleri ve ölüme yol açabilir.<sup>10</sup> Mukozal tutulum sıklıkla yüzeysel epitelyal lezyonlar şeklindedir. Bu hastalarda bronşiyal tutulum cilt tutulumuyla beraber veya hemen sonra ortaya çıkmaktadır ve kötü prognoza işaret etmektedir.<sup>7</sup> Diğer nadir gözlenen bulgular, özofageal soyulmalar, üst gastrointestinal kanamalar, karaciğer fonksiyon testlerinde geçici yükselmeler, akut renal yetmezlik, üriner sistem enfeksiyonları, vajinal stenoz ve vulvovajinal yapışıklıklar, beyin ödemi, miyokard enfarktüsü ve beyin içi kanamadır.<sup>7,11</sup>

TEN'li hastaların %60-80'inde göz tutulumu mevcuttur ve bunların dörtte birinde göz tutulumu ciddidir.<sup>3,5</sup> Konjonktiva inflamasyonu ve nekrozu TEN'in akut evredeki bulgusudur. Başlangıç göz bulguları göz kapağı ödemi, eritemi, kabuklanması ve konjonktival kızarıklık. Göz kapakları ve etrafındaki deride soyulmalar mevcuttur. Akut safha sonrası saatler günler sonra konjonktivit eşlik eder. Ciddi göz tutulumunda ise kemozis, konjonktival membran ve psödomembran oluşumları gözlenmektedir.

Akut evredeki komplikasyonlar göz kapağında yapışıklıklar, blefarit, meibomianit, kuru göz, membranöz ve psödomembranöz konjonktivit, punktat epitelyal keratit, kornea ülseri şeklinde görülürken geç dönem komplikasyonlar entropiyon, entropiyon, distikiazis, trikiazis, semblefaron, ankiblefaron, keratokonjonktivitis sikka, korneal vaskülarizasyon, korneal skar, infeksiyöz keratit, korneal incelme, gözyaşı kanalı tıkanıklığı şeklinde karşımıza çıkmaktadır.<sup>5,7</sup> Göz tutulumunun ciddiyeti ile hastalığın şiddeti arasındaki ilişki hâlâ tartışmalıdır. Bunun yanında Yip ve ark. hastalığın başlangıcındaki göz tutulumunun ciddiyeti ile geç dönem komplikasyonlar arasında ilişki olmadığını öne sürmüşler, buna karşın bir çalışmada da bu iliş-

kinin olduğu öne sürülmüştür.<sup>12,13</sup> Olgumuzun hastanedeki takiplerinde semblefaron oluşumu gözlenmediğinden tedaviye topikal steroid eklenmedi. Ancak olgumuzun kontrol muayenesinde punktumun yapışıklığa bağlı tıkanması nedeniyle mevcut tedaviye topikal rimeksolon eklendi.

Sebeb olduğu düşünülen faktör kullanılan ilaçlar ise, hemen bu ilaçlar kesilmeli, zorunlu olmayan ilaçlardan kaçınılmalı ve destekleyici tedaviye başlanmalıdır. TEN'li hastaların, tedavi sonrası sonuçların daha iyi olması nedeniyle yanık merkezlerinde tedavi edilmeleri önerilmektedir.<sup>14</sup> Lezyonlu deriden sıvı kayıpları olduğundan ortam ısısının ve nem oranının iyi ayarlanması gerekmektedir. Ciltteki patlayan kabarcıkların nazikçe debride edilmesi, nekrotik epitelin uzaklaştırılması, antibakteriyel ilaçlarla topikal tedavi yapılması, yara yüzeyinin biyolojik veya sentetik maddelerle kaplanması şeklinde uygulamalar yapılmalıdır.<sup>2</sup> Akciğer tutulumu varlığında bronkodilatörler, destekleyici oksijen tedavisi hatta gerekirse mekanik ventilasyon uygulanmalıdır. Özofagus tutulumu olan olgularda nazogastrik beslenme yapılmalıdır.

Steroidlerin antiinflamatuvar, apoptozisi önleyici ve immün sistemi baskılayıcı özelliklerine rağmen 48 saatten uzun süren tedavilerde yüksek oranda enfeksiyon, hastanede yatış süresinin uzaması ve mortalite artışına yol açması nedeniyle kullanımını tartışmalıdır.<sup>15</sup> Daha önceden var olan hastalığı nedeniyle steroid kullanan olgularda da TEN insidansı daha yüksek oranda bildirilmiştir.<sup>xv</sup> Olgumuzda steroid kullanımı hikâyesi olması, steroidin klinik tabloyu kötüleştirdiği ihtimalini akla getirmektedir.

İVİG ile yapılan tedavinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber Fas-Fas ligand aracılı apoptozisi engellediği, kompleman ilişkili hasarı azalttığı, antiinflamatuvar sitokinleri indüklediği, B ve T hücre fonksiyonlarını seçici olarak inhibe ettiği öne sürülmektedir.<sup>17-19</sup> Olgumuzda 2g/kg/gün İVİG tedavisi uygulandı ve kliniğinde iyileşme saptandı. Diğer tedavi seçenekleri arasında siklosporin, siklofosfamid, talidomid, pentoksifilin, plazmaferez uygulamaları, rekombinant granülosit koloni stimüle faktör uygulamaları mevcuttur.<sup>7</sup>

TEN'li olguların tamamı hastalık teşhis edilir edilmez göz hastalıkları hekimince kalıcı görme kaybını ve göz komplikasyonlarını önlemek, engellemek amacıyla takip edilmelidir. Başlangıç tedavisi koruyucu içermeyen antibiyotik ve gözyaşı damlalarını içermelidir. Eğer takipler esnasında inflamasyon belirtisi ve hızlı ilerleme söz konusu ise, topikal steroidler skar oluşumu, yapışıklıklar ve kapak deformatelerinin önlemek amacıyla eklenebilir.<sup>20</sup> Olgumuzun ilk kontrolünde yapışıklıklar açıldıktan sonra punktumun tekrar tıkanmaması için tedaviye topikal steroid eklendi.

Bu tedavilere rağmen oküler yapışıklıkları olan olgularda, günlük yapışıklıkların açılması, fornikslerin temizlenmesi, nekrotik epitel hücrelerinin ve sekresyonların debride edilmesi geç komplikasyonların oluşmasını engellemeye gereklidir. Ayrıca inatçı korneal epitel defektlerinde, kornea enfeksiyonu yönünden sıkı takip edilerek terapötik kontakt lens uygulanabilir. Göz kapaklarının durumu değerlendirilmeli, açıkta kalma keratopatisi ve korneal ülser oluşumu yönünden muayeneler de mutlaka yapılmalıdır. Hastamızda da görüldüğü gibi günlük olarak forniks temizliği ile yapışıklıklar oluşmamış ancak hasta taburcu olduktan sonra forniks temizliğinin yapılamayışı nedeniyle yapışıklıklar meydana gelmiştir.

Hastalığın akut döneminde, kapaklardaki derisi soyulmuş bölgeye ve kornea dışındaki oküler yüze amniyotik membran uygulamasının normal

oküler yüzeyin ve göz kapağı anatomisinin korunmasında etkili olduğu, iyileşmeyi hızlandırdığı, yapışıklıkları engellediği ve sonuçta körlük gelişimi riskini azalttığı bildirilmiştir.<sup>21</sup>

Kronik dönemde hastalığın sistemik bulgularının düzelmesi ile göz bulgularının sakinleşeceği ve takibinin ihmali gibi bir yaklaşım sergilenmemelidir. Kronik dönemde en sık karşılaşılan komplikasyon kuru gözdür.<sup>12,13</sup> Tedavisinde, sık gözyaşı uygulamaları yapılırken, gerekli görülen olgularda punktum tıkacı ve tarsorafi uygulamaları gerekebilmektedir. Geç göz komplikasyonları TEN olgularının % 20-75'inde gelişmektedir.<sup>22,23</sup> Yerleşmiş komplikasyonların tedavisinde yapısal defekt ve bozuklukların düzeltilmesi hedeflenmelidir.

Konjonktival fornikslerin yeniden oluşturulması için semblefaronların açılması ve konjonktivanın geriletilmesi, ektropiyon ve entropiyon tedavisi için cilt greftlerini içeren müdahaleler, trikiazis tedavisinde elektrokoter, kriyo veya epilas-yon uygulamaları, korneal opasifikasyonda kornea nakli uygulaması ile görsel ve kozmetik rehabilitasyon sağlanması amaçlanmaktadır.<sup>24,25</sup>

Sonuç olarak, TEN'li olguların multidisipliner bir yaklaşımla tedavi edilmesi ve belirli aralıklarla takiplerinin yapılması gereklidir. Bu olguların çoğunda göz tutulumu mevcut olduğundan erken başlanılan tedaviler ile komplikasyonların asgari seviyeye indirilebilmesi mümkündür.

## KAYNAKLAR

1. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(2):181-200.
2. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF, Wolf SE, Herndon DN. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2001;108(5):1162-8.
3. Chang YS, Huang FC, Tseng SH, Hsu CK, Ho CL, Sheu HM. Erythema multiforme, Stevens Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes, and management. *Cornea* 2007;26(2):123-9.
4. Tseng SC. Acute management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis to minimize ocular sequelae. *Am J Ophthalmol* 2009;147(6):949-51.
5. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331(19):1272-85.
6. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, Penso D, Flechet ML, Girre JP. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985. *Arch Dermatol* 1990;126(8):37-42.
7. Goyal S, Gupta P, Ryan CM, Kazlas M, Noviski N, Sheridan RL. Toxic epidermal necrolysis in children: medical, surgical, and ophthalmologic considerations. *J Burn Care Res* 2009;30(3):437-49.
8. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol* 1990;126(1):43-7.

9. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003;162(5):1515-20.
10. Ducic I, Shalom A, Rising W, Nagamoto K, Munster AM. Outcome of patients with toxic epidermal necrolysis syndrome revisited. *Plast Reconstr Surg* 2002;110(3):768-73.
11. Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol* 1998;91(2):283-7.
12. Yip LW, Thong BY, Lim J, Tan AW, Wong HB, Handa S, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy* 2007;62(5):527-31.
13. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, Soubrane G, Muraine M. Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2009;145(2):157-62.
14. Murphy JT, Purdue GF, Hunt JL. Toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1997;18(5):417-20.
15. Kelemen JJ III, Cioffi WG, McManus WF, Mason AD Jr, Pruitt BA Jr. Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg* 1995;180(3):273-8.
16. Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, Saiag P, Revuz J, Roujeau JC. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995;131(6):669-72.
17. Stella M, Clemente A, Bollero D, Rizzo D, Dalmaso P. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS): experience with high-dose intravenous immunoglobulins and topical conservative approach. A retrospective analysis. *Burns* 2007;33(4):452-9.
18. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345(10):747-55.
19. Mittmann N, Chan B, Knowles S, Cosentino L, Shear N. Intravenous immunoglobulin use in patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2006;7(6):359-68.
20. Lehman SS. Long-term ocular complication of Stevens-Johnson syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* 1999;38(7):425-7.
21. John T, Foulks GN, John ME, Cheng K, Hu D. Amniotic membrane in the surgical management of acute toxic epidermal necrolysis. *Ophthalmology* 2002;109(2):351-60.
22. Magina S, Lisboa C, Leal V, Palmares J, Mesquita-Guimaraes J. Dermatological and ophthalmological sequels in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2003;207(1):33-6.
23. Wilkins J, Morrison L, White CR Jr. Oculocutaneous manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Clin* 1992;10(3):571-82.
24. Nordlund ML, Holland EJ, Kersten RC. Ocular surface reconstruction in a patient with complete ankyloblepharon resulting from Stevens-Johnson Syndrome. *Arch Ophthalmol* 2004;122(6):934-5.
25. Tsubota K, Satake Y, Kaido M, Shinozaki N, Shimmura S, Bissen-Miyajima H, et al. Treatment of severe ocular-surface disorders with corneal epithelial stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 1999;340(22):1697-703.