

REAȚII POSTMEDICAMENTOASE SEVERE: CONSIDERAȚII PE MARGINEA UNUI CAZ DE SINDROM STEVENS-JOHNSON INDUS DE LAMOTRIGINĂ

SEVERE DRUG REACTIONS: DISCUSSIONS ON A CASE OF LAMOTRIGIN INDUCED STEVENS-JOHNSON SYNDROME

MIHAELA ANCA POPESCU**, MAGDA MÎINEA*, MĂDĂLINA GEANTĂ*, ROXANA VICU*

Rezumat

Obiectiv: raportarea observațiilor clinice și a corelațiilor etiologice într-un caz de sindrom Stevens-Johnson (SSJ) indus de lamotrigină.

Metode: prezentare de caz.

Rezultate: O femeie în vârstă de 30 de ani a fost diagnosticată în clinica noastră cu SSJ după inițierea tratamentului cu lamotrigină pentru controlul crizelor epileptice post-traumatice. În urma diagnosticului rapid și a tratamentului cu corticosteroizi plus măsuri de susținere evoluția a fost favorabilă, cu recuperare fără sechele.

Concluzii: Acest caz este ilustrativ pentru riscul crescut de sindrom Stevens-Johnson la pacienții tratați cu lamotrigină și pentru importanța identificării rapide a agentului etiologic în astfel de situații dramatice.

Keywords: Stevens-Johnson, lamotrigină, necroliza toxică epidermică.

Summary

Purpose: to report the clinical findings and ethiological correlations in a case of Stevens-Johnson syndrome (SJS) precipitated by the use of lamotrigine.

Methods: Case report.

Results: A 30-year-old woman developed SJS after the initiation of lamotrigine therapy for the control of post-traumatic seizures. After the diagnosis, with supportive measures and a course of oral corticosteroids, the patient quickly improved and made a full recovery.

Conclusions: This case illustrates the high risk of Stevens-Johnson syndrome in patients treated with lamotrigine and the importance of a quick identification of the culprit drug in such dramatic situations.

Keywords: Stevens-Johnson, lamotrigine, toxic epidermal necrolysis.

DermatoVenerol. (Buc.), 56: 191-198

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) este o ectodermoză pluriorificială cu caracter acut, incidență anuală de cca. 1.2-6 la un milion de indivizi (1) și mortalitate ridicată care afectează tegumentul și mucoasele și a cărei apariție este de multe ori legată de administrarea unui medicament, în anumite situații etiologia rămânând însă neclară.

Stevens-Johnson syndrome is also known as ectodermosis erosiva pluriorificialis, an acute disease having an annual incidence of approximately 1.2-6 per million (1) and a high rate of mortality, which involves the skin and mucous membranes and is often drug-related. In certain cases the etiology is not clear-cut.

* Spitalul Clinic Dermatovenerologie „Prof. Dr. S. Longhin” București.

** U.M.F. „Carol Davila” București

Substratul histopatologic al sindromului Stevens-Johnson este reprezentat de distrucția apoptotică masivă a keratinocitelor ce duce la apariția aspectului clinic tipic. Evoluția impredictibilă împreună cu o rată a mortalității de 5-15% după anumite surse (2) face ca rapiditatea identificării agentului cauzal și a eliminării acestuia să fie elementele esențiale care determină ameliorarea prognosticului.

Un scurt istoric: sindromul a fost descris ca atare pentru prima oară în 1922, de către doi medici americani, Stevens și Johnson. Ulterior, conceptul a suferit diverse modificări, fiind încadrat în 1950 de către Bernard Thomas în categoria eritemului polimorf major – forma severă și ajungând să fie considerat (în prezent) o entitate distinctă de eritemul polimorf (3) dar care aparține aceluiași spectru ca și necroliza toxică epidermică.

Categoriile considerate a prezenta **risc crescut** pentru apariția sindromului Stevens-Johnson includ: acetilatorii lenți, imuno-deprimații, pacienții cu tumori cerebrale sub radioterapie și tratament concomitent cu anticonvulsivante, cei care exprimă HLA-B12 etc

Medicamentele care de-a lungul timpului au fost puternic corelate cu apariția SSJ și a necrolizei toxice epidermice (NTE) (high risk) (4) includ: alopurinolul, sulfametoxazolul, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfasalazina, sulfapiridina, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbitalul, fenitoina, fenilbutazolul, nevirapina, oxicamii și tiacetazona (vezi Tabelul 1).

Histopathologically speaking, the substrate of the SJS syndrome is represented by the extensive apoptotic destruction of keratinocytes which leads to the typical clinical appearance. Its unpredictable course together with the high mortality rate reported to be of 5-15% (2) require a fast diagnosis and the rapid identification and withdrawal of the causative drug, which are the key elements to a better prognosis.

Short history. The syndrome was initially described as such by two American doctors, Stevens and Johnson, in 1922. Afterwards, the concept was repeatedly modified: in 1950, Bernard Thomas designated it as erythema multiforme major and nowadays it is thought to be distinct from EM major (3), but pertaining to the same spectrum as toxic epidermal necrolysis.

Groups considered to be **at high risk** for Stevens-Johnson syndrome include: slow acetylator genotypes, immunosuppressed patients, patients diagnosed with brain tumors undergoing radiotherapy and also receiving anticonvulsants, the ones expressing HLA-B12 etc.

Over time, many drugs have been correlated with the diagnosis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, mainly (high risk) (4): allopurinol, sulfamethoxazole, sulfadiazine, sulfadoxine, sulfasalazine, sulfapyridine, carbamazepine, lamotrigin, phenobarbital, phenytoin, nevirapine, oxicams and thiacetazone (see Table 1).

Tabelul 1. Medicamentele și riscul de SSJ/NTE

High Risk/Risc înalt	Lower Risk/Risc scăzut	Doubtful Risk/Risc îndoielnic	No evidence of Risk/Fără risc
Allopurinol	Acetic acid NSAIDs (e.g., diclofenac)	Paracetamol (acetaminophen)	Aspirin
Sulfamethoxazole	Aminopenicillins	Pyrazolone anagesics	Sulfonylurea
Sulfadiazine	Cephalosporins	Corticosteroids	Thiazide diuretics
Sulfapyridine	Quinolones	Other NSAIDs (except aspirin)	Fursemide
Sulfadoxine	Cyclins	Sertraline	Aldactone
Sulfasalazine	Macrolides		Calcium channel blockers
Carbamazepine			β Blockers
Lamotrigine			Angiotensin-converting enzyme??
Phenobarbital			Angiotensin II receptor antagonis????
Phenytoin			Statins
Phenylbutazone			Hormones
Nevirapine			Vitamins
Oxicam NSAIDs			
Thiacetazone			

Sursa: „Fitzpatrick’s Color Atlas of Clinical Dermatology”, 6th ed.

Au mai fost incriminate și alte medicamente, cu risc variabil, printre care alte AINS (notabil diclofenacul), aminopenicilinele, isotretinoinul, fluconazolul, nistatina, azitromicina etc. dar și unele suplimente pe bază de ginseng sau utilizarea cocainei.

Recent, a fost descrisă **predispoziția genetică** pentru SSJ/NTE induse de alopurinol la cei cu alela HLA-B*5801, la chinezii Han (5) și pentru SSJ/NTE induse de carbamazepină și fenitoină la cei cu alela HLA-B*1502 la aceeași populație asiatică (5).

În general, riscul de apariție a SJS/NTE este maxim în prima săptămână de tratament; pentru anticonvulsivantele aromatice, valoarea maximă se înregistrează în primele două luni de la inițierea terapiei. Intervalul tipic scurs între administrarea inițială a agentului cauzator și apariția răspunsului cutanat sub forma SSJ/NTE este de 1-3 săptămâni.

Un amănunt care merită reținut este faptul că medicamentele care au timpul de înjumătățire cea mai mare prezintă o probabilitate mai mare de a determina apariția sindromului Stevens-Johnson iar la inductoarele enzimatică timpul de înjumătățire este influențată de fenomenul de auto-inducție.

Mecanismul de producere este incomplet elucidat: opinia general acceptată este că substratul este un răspuns imun la un complex antigenic alcătuit din metaboliții intermediari activi ai medicamentelor implicate și anumite structuri ale gazdei. Medicamentele/metaboliții activi ai acestora acționează ca haptene care se fixează pe suprafața keratinocitelor, conferindu-le proprietăți antigenice. Acestui răspuns imun i se adaugă capacitatea redusă a organismului de a elimina metaboliții în cauză (un defect al sistemului de detoxifiere rezultat prin toxicitate directă sau ca urmare a alterării proprietăților antigenice ale keratinocitelor) și predispoziția genetică menționată anterior. Citokinele implicate în patogenia SSJ/NTE sunt în principal IL-6, TNF- α , Ifn- γ , IL-18 și Fas ligand (6). Un rol esențial pare a fi jucat de perechea receptor-ligand Fas(CD95)-Fas ligand (CD95 L), ambele componente ale acesteia fiind exprimate în keratinocite. Studiile recente au evidențiat faptul că în cadrul procesului apoptotic caracteristic există o expresie crescută a FasL keratinocitar, în

Other drugs have also been reported as able to induce the syndrome, with a variable risk degree: NSAIDs (diclofenac), aminopenicillins, isotretinoin, fluconazole, nistatin, azithromycin, but also certain supplements containing ginseng or the use of cocaine.

Recently, proofs concerning the genetic susceptibility emerged, mainly the evidence on the genetic predisposition for SJS/TEN due to allopurinol in HLA-B*5801 positive Han Chinese population (5) and SJS/TEN due to carbamazepine in HLA-B*1502 individuals pertaining to the same population (5).

Usually, the risk of SJS/TEN is highest in the first week of treatment; but for aromatic anticonvulsants the high-risk is present in the first two months of treatment.

The timeline between the initial administration of the causative drug and the first skin signs is usually of 1 to 3 weeks.

It is worth remembering that the drugs with the biggest half-life have a higher chance of inducing SJS/TEN and, for certain drug groups we have to keep in mind the possibility of autoinduction.

The precise **mechanism** is, to date, incompletely understood: it is generally accepted that we have to deal with an immune response to an antigenic complex formed by the intermediate drug metabolites of the involved drugs and certain host structures. The reactive drug metabolites act as haptens which interact with the keratinocytes' surface, and generate antigenic properties for these cells. We also see an impaired capacity of the detoxification system which might be the result of direct drug toxicity or of the alteration of the keratinocytes' antigenic properties. As mentioned before, the genetic susceptibility also plays its part in the process. The main cytokines involved in the SJS/TEN pathogenesis are: IL-6, TNF- α , Ifn- γ , IL-18 and Fas ligand (Fas L) (6). Of special importance appears to be the Fas(CD95)-FasL(CD95 L) receptor-ligand pair, whose components are both expressed by keratinocytes. Recent studies have shown that the keratinocyte apoptosis from the SJS/TEN skin lesions is associated with increased levels of FasL at the cell surface, with conserved levels of keratinocyte Fas expression (7). Fas L has cytotoxic properties, playing an active part in

condițiile unei expresii constante de Fas (7). Fas L are activitate citolitică, intervenind activ în patogenia SSJ, iar griparea acțiunii sale stă la baza utilizării terapiei cu anticorpi monoclonali care blochează interacțiunea dintre Fas și Fas L.

Tabloul clinic este caracterizat de prezența unui prodrom constituit din simptome la nivelul tractului respirator superior, febră și sensibilitate cutanată. Aceștia li se pot adăuga rapid în evoluție disconfortul ocular, disfagia etc. Simptomele sistemice pot preceda manifestările cutanate cu câteva zile. La nivel cutanat apar inițial macule eritematoase sau purpurice de formă și dimensiuni neregulate, cu tendință la coalescență, sensibile la atingere sau dureroase și localizate inițial pe trunchi, de unde se extind înspre gât, față și membrele superioare. În peste 90% din cazuri se asociază simptome la nivelul mucoaselor: eritem și eroziuni dureroase la nivel ocular, bucal, genital; esofagită, diaree etc.

În evoluție (ore→zile) apar bulele de dimensiuni variate, pline cu lichid, decolarea devenind tot mai importantă.

Procesul de vindecare se face prin re-epitelizare, pe seama proliferării și migrării keratinocitelor din epidermul cruțat către regiunile lezate, în cele mai multe cazuri nefiind nevoie de grefe cutanate, existând totuși riscul unei vindecări defectuoase, cu apariția sechelelor (sinechii conjunctivale, entropion, simblefaron, cicatrici, hiperpigmentare postinflamatorie, sinechii vaginale etc.)

Diagnosticul diferențial trebuie să cuprindă eritemul polimorf (forma majoră), eritrodermia exfoliativă stafilococică, alte tipuri de erupții postmedicamentoase (de exemplu AGEP), exanteme virale (în stadiile inițiale) și, în evoluție, pemfigusul paraneoplazic, arsurile chimice sau termice și sindromul de șoc toxic.

Tratamentul trebuie să fie instituit rapid, cel mai important gest fiind identificarea imediată a medicamentului cauzator și oprirea administrării. Deoarece deocamdată nu există un test in vitro pe baza căruia să se poată face această identificare, decizia se ia pe baza analizei de probabilitate ca un medicament sau altul din lista pacientului să fi determinat sindromul, ținând cont de cazurile raportate în literatura de specialitate și de datele disponibile.

the SJS/TEN pathogenesis. Its cytolytic effect can be prevented through the therapeutical use of monoclonal antibodies that block the interaction between Fas and Fas L.

The **clinical picture** may involve a prodrome consisting of upper respiratory symptoms, fever, skin tenderness, and in evolution pain upon swallowing and ocular discomfort may also appear. The general signs and symptoms may forego the skin involvement by a few days. The skin lesions consist of erythematous or purpuric macules of irregular size and shape, with a tendency to coalesce and which are tender or painful to touch, initially located on the trunk from where they spread towards the neck, face and arms. In more than 90% of the cases mucous signs and symptoms are present in the form of eythema and painful erosions or esophagitis, diarrhea etc.

As the disease progresses (hours?days) the blisters appear: they have different size, are filled with fluid and break easily.

The healing occurs through re-epithelization from the proliferation and migration of keratinocytes from the healthy epidermis surrounding the affected areas. Thus, usually skin grafting is not necessary, but the risk imperfect healing is present (the main sequelae being conjunctival synechiae, entropion, symblepharon, scars, hiperpigmentation, vaginal synechiae etc.).

The **differential diagnosis** should include: erythema multiforme major, staphylococcal scalded skin syndrome, other drug reactions (for example AGEP), viral exanthems and in evolution, paraneoplastic pemphigus, chemical or thermal burns, toxic shock syndrome etc.

The treatment should begin fast and the most important step is to identify the causative drug and stop its administration as soon as possible. Because for the moment we don't have any in vitro tests that can do that, we have to base our decision on the probability that a certain drug from the patient's regimen could have caused the syndrome, having in mind the reported cases from the literature and the other types of available data.

The supportive measures aim to prevent and limit the complications: dehydration, electrolyte imbalance, renal insufficiency and sepsis and

Tratamentul de susținere are ca scop prevenirea și limitarea complicațiilor: deshidratare, dezechilibre hidro-electrolitice, insuficiență renală și sepsis, constând în îngrijirea rănilor, hidratare și alimentare. Mobilizarea pacientului trebuie să se facă extrem de blând pentru a limita decolarea suplimentară a tegumentului și ideal în mediu steril. O atenție deosebită trebuie acordată feței, ochilor, nasului, gurii, urechilor, regiunii anogenitale. Sunt folosite soluții antiseptice locale, antibiotice topice și pansamente non-aderente, toaleta plăgilor fiind necesară zilnic, până la vindecare.

Datorită incidenței scăzute nu este ușor de pus în practică realizarea unor studii randomizate, motiv pentru care nu avem la dispoziție decât prezentări de cazuri sau serii de cazuri. Datele referitoare la terapia sistemică prezintă o variabilitate destul de mare: opțiunea clasică (dar controversată) este reprezentată de corticosteroizii administrați sistemic; alte variante încercate, cu rezultate variabile, includ ciclosporina, ciclofosfamida, plasmafereza etc. Administrarea de imunoglobuline intravenoase în doze mari (3 sau 4 g/Kg, administrate în 3, respectiv 4 zile consecutive), are ca mecanism de acțiune blocarea terapeutică a interacțiunii Fas-Fas L și pare a ameliora supraviețuirea (8, 9).

Caz clinic. Pacientă în vârstă de 30 ani, fumătoare, din mediu urban, se internează de urgență în clinica noastră pentru apariția unei erupții eritemato-papulo-buloase generalizate și afectare mucoasă pluriorificală, acompaniată de febră și stare generală afectată cu apariție brutală și evoluție de 48 de ore. Debutul fiind unul pseudogripal, pacienta și-a autoadministrat antibiotic (amoxicilină/acid clavulanic), ibuprofen și acetaminofen.

Din antecedentele personale patologice ale pacientei reținem hipotiroidism în tratament de substituție, epilepsie secundară cu crize parțiale complexe (declanșată în 2009 în urma unui accident rutier soldat cu disecție de ACI dreaptă), status post AVC ischemic temporo-bazal drept, aflată în tratament cu acid valproic și lamotrigină, aceasta din urmă fiind introdusă în urmă cu aproximativ o lună, asociată cu loratadină, care a fost oprită cu câteva zile înaintea debutului.

Examenul clinic la internare: pacientă febrilă (38,60C), astenie, stare generală afectată,

consist of wound care, hydration and nutritional support. The patient should be mobilised extremely gently to avoid further epidermal detachment and ideally it should be done in a sterile environment. Special care should be given to the face, eyes, nose, mouth, ears and anogenital region. Topical care includes antiseptic solutions, topical antibiotics and non-adherent dressings, the wound care being a daily must until the healing occurs.

Due to the low prevalence it's difficult to establish randomised trials and this is why we only have case presentations or case series to work with. The available data concerning the sistematic therapy are pretty variable: the classical option is represented by sistematic corticosteroids; other possibilities, with variable results, include cyclosporine, cyclophosphamide, plasmapheresis etc. Intravenous immunoglobulins, in a high dosage (3 or 4g/kg) work through the selective block of the binding of FasL to Fas and appear to improve survival (8, 9).

Clinical case. A 30 year-old woman, of urban background and a smoker, was admitted as an emergency in our clinic for the sudden appearance of a generalized erythematopapulobulous eruption and multiorifical mucosal involvement, in the context of fever and malaise, symptoms which had appeared 24-36 hours before the admission. Because of a flu-like onset, the patient had medicated herself by taking antibiotic (amoxicillin/clavulanic acid), ibuprofen and acetaminophen.

From her personal history we mention hypothyroidism in treatment, secondary epilepsy with partial complexe seizures (which had appeared in 2009 as the result of a car accident, resulting in right ICA dissection), currently under treatment with valproic acid and lamotrigine (introduced 4 weeks earlier) associated with loratadin, which the patient had stopped three days before the onset.

Clinical exam at admission: the patient had fever (38.60 C), fatigue, impaired general state with normal cardio-pulmonary function (BP=110/60 mmHg, HR = 88 b/min, RF=14 resp/min), moderate anxiety, and presented a vesiculo-bullous generalized rash developed on the background of erythematous patches with purple tinge, and large blister formation on the



Figura 1
Figure 1



Figura 2
Figure 2



Figura 3
Figure 3



Figura 4
Figure 4

echilibrată cardio-pulmonar (TA=110/60 mmHg, AV=88 b/min, FR=14 resp/min), anxioasă, ce prezenta o erupție generalizată la nivelul tegumentelor constituită din vezicule și bule apărute pe fondul unor macule eritematoase cu tentă violacee, leziuni ce confluează pe alocuri, și tendința la formare de bule mari, în tensiune, la nivel cefalic. Mucoasele prezintă afectare

face. Oral and genital mucosae showed extensive damage with ulcerations covered by whitish-yellowish fibrinous deposits and also hyperemia, lacrimation and photophobia due to the conjunctival involvement. This usually leads to impaired nutrition and painful micturition. The Nikolsky sign was positive.

pluriorificală cu exulcerații întinse acoperite de depozite alb-gălbui fibrinoase în special pe mucoasa bucală dar și la nivelul mucoasei genitale și eritem, lacrimație și fotofobie prin afectarea mucoasei conjunctivale. Aportul alimentar în special pentru solide este îngreunat iar micțiunile sunt dureroase. Semnul Nikolsky este pozitiv.

Paraclinic: o ușoară leucocitoză și sindrom inflamator ușor, fără afectare hepatică sau renală.

Având în vedere debutul brutal și caracterele clinice ale erupției, suspiciunea noastră diagnostică a oscilat între sindrom Stevens-Johnson și eritem polimorf - forma majoră, iar diagnosticul diferențial al factorului etiologic a luat în discuție atât medicația anticonvulsivantă, cât și pe cea antibiotică și antiinflamatorie. Extinderea erupției, afectarea pluriorificală, starea generală afectată și contextul apariției afecțiunii după introducerea lamotriginei (cunoscută ca fiind unul din medicamentele cu risc înalt de declanșare a sindromului Stevens-Johnson) ne-au determinat să rămânem la diagnosticul de sindrom Stevens-Johnson, confirmat ulterior de evoluția rapid favorabilă după scoaterea medicamentului.

Tratamentul a constat în măsuri suportive de asigurare a hidratării și pierderilor electrolitice, antibioterapie, corticoterapie sistemică, anti-histaminice, protecție gastrică, măsuri locale antiseptice și suprimarea administrării lamotriginei și înlocuirea acesteia cu alt anticonvulsivant sub supravegherea neurologului. Evoluția a fost una favorabilă cu rezoluția leziunilor în aproximativ 3 săptămâni, controlul la o lună arătând doar persistența unei hiperpigmentări postlezionale.

Discuții

Lamotrigina este un anticonvulsivant cu timpul de înjumătățire mediu de 32.8 h (14.0-103.0) având proprietatea de auto-inducție.

Este încadrată în grupul de risc crescut pentru apariția sindromului Stevens-Johnson și, în plus, asocierea cu valproatul de sodiu crește riscul de SSJ/NTE. În cazul pacientei prezentate schema de anticonvulsivante includea ambele substanțe.

Valorile raportate ale incidenței SSJ/NTE apărute în contextul administrării de lamotrigină

Paraclinic: a mild leukocytosis and inflammatory syndrome, without liver or renal impairment.

Given the abrupt onset and the clinical features of the rash, our diagnostic suspicion varied between Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme-major, and the differential diagnosis of the etiological factor considered both the anticonvulsant drugs and the antibiotic and anti-inflammatory medication. The extensive character of the rash, the multiorifical mucosal involvement and the context of appearance after introduction of lamotrigine (known as one of high risk drugs triggering Stevens-Johnson syndrome) have led us to stick to the diagnosis of Stevens-Johnson syndrome, subsequently confirmed by the rapidly favourable evolution after the drug removal.

Treatment consisted of supportive measures to ensure hydration and compensate electrolyte losses, antibiotics, systemic corticosteroids, antihistamines, gastric protection, local antiseptic measures and suppression of lamotrigine administration and replacing it with another anticonvulsant under the supervision of the neurologist. The evolution was favourable with a resolution of the lesions in about three weeks, the check-up at one month revealing only postlesional hyperpigmentation.

Discussion

Lamotrigine is an anticonvulsant drug with medium half-life of 32.8 h (14.0-103.9) and the property of self-induction.

It is classified among the high risk drugs for Stevens-Johnson syndrome and the association between sodium valproate and lamotrigine increases the risk for SSJ/NTE. In the case presented, the anticonvulsant treatment contained both substances.

The reported incidence of SSJ/NTE as a reaction of lamotrigine is: 0,8% in children, 0,3% in adults (10). The lamotrigine producer mentions that it can induce SSJ/NTE and the fact that the majority of cases appear in the first 2-8 weeks of use and especially when the treatment is suddenly stopped and then continued with usual dose.

sunt de: 0,8% la copii, 0,3% la adulți (10). Producătorul lamotriginei menționează faptul că aceasta poate determina SSJ/NTE și că majoritatea cazurilor apar în primele 2-8 săptămâni de tratament și în special atunci când tratamentul este oprit brusc și apoi reluat la doza uzuală.

În ceea ce privește mecanismul prin care lamotrigina poate induce apariția SSJ, acesta este incomplet elucidat, fiind incriminate alterarea metabolizării medicamentului, ceea ce duce la formarea unor metaboliți activi ce determină o reacție citotoxică T-mediată, dar și efectul (slab) antifolat, formarea complexelor Fas-FasL etc.

Cazul prezentat este ilustrativ pentru riscul crescut de apariție a sindromului Stevens-Johnson la pacienții în tratament cu lamotrigină, identificarea rapidă a agentului cauzator fiind aici un element cheie al evoluției bune, lipsite de complicații în contextul unui diagnostic grevat de morbiditate și mortalitate ridicate.

Regarding the mechanism by which lamotrigine induces SSJ, this is unclear, however one theory holds that altered drug metabolism causes formation of reactive metabolites, but also it is mentioned the anti-folate effect (low), formation of Fas-FasL complexes.

The case we presented illustrates the high risk of Stevens-Johnson syndrome in patients treated with lamotrigine, the quick identification of the culprit drug being a key element for the positive evolution, without complications, in a diagnosis with high morbidity and mortality.

Received: 4.04.2011

Intrat în redacție: 4.04.2011

Bibliografie / Bibliography

1. J. L. Bologna, J. L. Jorizzo, R. P. Rapini – „Bologna: Dermatology”, 2nd ed., Elsevier, 2008.
2. Pierre-Dominique Ghislain, Jean-Claude Roujeau – „Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and Hypersensitivity syndrome”, *Dermatology Online Journal* 8(1): 5
3. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC – „Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes.” *Arch Dermatol* 1995; 131:539-543.
4. K. Wolff, R. A. Johnson – „Fitzpatrick’s Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology”, 6th edition, Mc Graw Hill Medical, 2009.
5. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al – „Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome”, *Nature* 2004; 428:486.
6. Faith L. Chia, Khai Pang Leong – „Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs: Pathogenesis”, *Curr Opin Allergy Clin Immunol*; 7(4):304-309. © 2007 Lippincott Williams & Wilkins
7. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, et al – „Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis”, *J Invest Dermatol* 2004; 123:850-855.
8. Ito K, Hara H, Okada T, et al – „Toxic epidermal necrolysis treated with low-dose intravenous immunoglobulin: immunohistochemical study of Fas and Fas-ligand expression”, *Clin Exp Dermatol* 2004; 29:679-680.
9. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al – „Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases”, *Arch Dermatol* 2003; 139:26-32.
10. <http://www.rxlist.com>