

Necrólisis Epidérmica Tóxica Inducida por Alopurinol: Retos diagnósticos y terapéuticos

Allopurinol-Induced Toxic Epidermal Necrolysis: Diagnostic and Therapeutic Challenges

Montes-Sevilla, L.D.^{1*}, Guzmán-Escobedo, K.Y.², Sánchez-Jacobo, G.A.²,
Peña-Álvarez, B.K.², Ramos-Jiménez, I.²

¹Cirugía Hepatopancreatobiliar. Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, México.

²Unidad académica de Medicina. Universidad Autónoma de Nayarit. Campus Tepic. Boulevard Tepic-Xalisco #325 C.P. 63155, Ciudad de la Cultura "Amado Nervo" Tepic, Nayarit, México.



Please cite this article as/Como citar este artículo:

Montes-Sevilla, L.D., Guzmán-Escobedo, K.Y., Sánchez-Jacobo, G.A., Peña-Álvarez, B.K., Ramos-Jiménez, I. (2025). Allopurinol-Induced Toxic Epidermal Necrolysis: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Revista Bio Ciencias* 12(nesp): Casos clínicos, e1820. <https://doi.org/10.15741/revbio.12.nesp.e1820>

Article Info/Información del artículo

Received/Recibido: October 31th 2024.

Accepted/Aceptado: July 15th 2025.

Available on line/Publicado: July 18th 2025.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente de 54 años que desarrolló una reacción cutánea grave y generalizada conocida como necrólisis epidérmica tóxica (TEN) tras una semana después de iniciar tratamiento con alopurinol para la gota presentando una evolución clínica complicada. El presente reporte de caso contribuye a la literatura médica al ampliar el conocimiento sobre la presentación clínica, el diagnóstico y el manejo de la TEN inducida por alopurinol. Al detallar las características clínicas, los hallazgos histopatológicos y la respuesta al tratamiento en un paciente específico. El paciente experimentó una erupción cutánea extensa, ampollas y desprendimiento de la piel, afectando aproximadamente el 70 % de su cuerpo. Además, presentó complicaciones sistémicas como insuficiencia renal y alteraciones electrolíticas. El diagnóstico se confirmó mediante hallazgos clínicos, histopatológicos y una puntuación de 10 en la escala ALDEN. El tratamiento se centró en medidas de soporte vital, control del dolor y prevención de infecciones, así como en la suspensión inmediata del alopurinol. A pesar del tratamiento intensivo, el paciente presentó una recuperación lenta, complicaciones infecciosas secundarias y requerimientos de ajuste terapéutico.

PALABRAS CLAVE: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, erupciones por medicamentos, alopurinol, reporte de caso.

*Corresponding Author:

Lenyn Daniel Montes-Sevilla. Cirugía Hepatopancreatobiliar. Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Secc 16, Tlalpan, 14080 Ciudad de México, México. Teléfono (323) 129 6735. E-mail: lenyndanielmontessevilla@gmail.com

ABSTRACT

Se presenta el caso de un paciente de 54 años que desarrolló una reacción cutánea grave y generalizada conocida como necrólisis epidérmica tóxica (TEN) tras una semana después de iniciar tratamiento con alopurinol para la gota presentando una evolución clínica complicada. El presente reporte de caso contribuye a la literatura médica al ampliar el conocimiento sobre la presentación clínica, el diagnóstico y el manejo de la TEN inducida por alopurinol. Al detallar las características clínicas, los hallazgos histopatológicos y la respuesta al tratamiento en un paciente específico. El paciente experimentó una erupción cutánea extensa, ampollas y desprendimiento de la piel, afectando aproximadamente el 70 % de su cuerpo. Además, presentó complicaciones sistémicas como insuficiencia renal y alteraciones electrolíticas. El diagnóstico se confirmó mediante hallazgos clínicos, histopatológicos y una puntuación de 10 en la escala ALDEN. El tratamiento se centró en medidas de soporte vital, control del dolor y prevención de infecciones, así como en la suspensión inmediata del alopurinol. A pesar del tratamiento intensivo, el paciente presentó una recuperación lenta, complicaciones infecciosas secundarias y requerimientos de ajuste terapéutico.

KEY WORDS: Necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, erupciones por medicamentos, alopurinol, reporte de caso.

Introducción

La necrólisis epidérmica tóxica (TEN) también denominada “Síndrome de Lyell” y el síndrome de Stevens-Johnson (SJS), son reacciones adversas a medicamentos graves, inicialmente descritas como entidades separadas, pero que hoy se consideran variantes del mismo proceso patológico y que difieren solo en la gravedad (Broyles *et al.*, 2020; Heng *et al.*, 2015; Lissia *et al.*, 2010). El SJS/TEN son caracterizadas por una baja incidencia, pero con mortalidad ocasionada por cualquier causa estimada en 23 % a las 6 semanas y del 34 % (IC del 95 %: 30-39 %) al año (Stamp & Chapman, 2020).

La TEN se caracteriza por un desprendimiento epidérmico extenso mayor del 30 % de la superficie corporal, lo cual lo diferencia del SJS el cual tiene solo un desprendimiento de la piel de menos del 10 % de la superficie corporal (Sekula *et al.*, 2013). Encontrando clínicamente la formación de vesículas y exfoliación de la piel el cual se ha denominado “Signo de Nikolsky Positivo”, caracterizándose por el despegamiento laminar de la epidermis al presionar lateralmente

con el dedo sobre la piel, comparándose con las lesiones descritas por quemaduras de segundo grado (Cid Conde *et al.*, 2009).

Aunque se han descrito numerosos fármacos desencadenantes de TEN, el alopurinol es uno de los principales causantes, al ser un tratamiento eficaz para la hiperuricemia, se destaca como uno de los más comunes por su bajo costo y buena adherencia, sin embargo, se ha reportado que puede provocar desde una forma leve de hipersensibilidad con erupciones maculopapulares hasta reacciones cutáneas raras y graves como la TEN (Anis & Meher, 2023; Perdigão *et al.*, 2024; Stamp *et al.*, 2016). El mecanismo patogénico de la TEN inducida por alopurinol implica una respuesta inmunológica mediada por células T, que conduce a la destrucción de los queratinocitos. La presencia del alelo HLA-B*58:01 se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar esta reacción adversa (Ferdiana *et al.*, 2022). Actualmente no se implementa una terapia específica y la atención de apoyo es la base del tratamiento (Stamp & Chapman, 2020).

Aunque los avances en el manejo de la TEN han mejorado el pronóstico, la literatura médica aún carece de estadísticas globales detalladas sobre la mortalidad y prevalencia específicas de la TEN inducida por alopurinol. A pesar de que las reacciones cutáneas adversas severas (SCARs) al alopurinol, incluida la TEN, son consideradas raras, su potencial para causar morbilidad y mortalidad significativas justifica una vigilancia clínica rigurosa. (Broyles *et al.*, 2020). El presente reporte de caso contribuye valiosamente a la literatura médica al ampliar el conocimiento sobre la presentación clínica, el diagnóstico y el manejo de la TEN inducida por alopurinol. Al detallar las características clínicas, los hallazgos histopatológicos y la respuesta al tratamiento en un paciente específico, este caso proporciona información valiosa que puede ayudar a los médicos a reconocer y manejar mejor esta afección.

Material y Métodos

Se realizó un reporte de caso clínico siguiendo las directrices de las guías CARE (Case Report Guidelines), con recolección retrospectiva y sistemática de información clínica, terapéutica y evolutiva a partir del expediente electrónico institucional. Se reporta el caso de un varón de 54 años con antecedentes de consumo de metanfetaminas, quien desarrolló Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN) una semana después de iniciar tratamiento con alopurinol a una dosis de 100 mg/día. Como se presenta en la Tabla 1, la presentación inicial incluyó una erupción cutánea pruriginosa que rápidamente progresó a necrólisis epidérmica, afectando aproximadamente el 70 % de la superficie corporal, con predominio en tronco y extremidades. Se observaron lesiones erosivas en mucosas oral, ocular y genital.

Al ingreso, el paciente presentaba astenia, adinamia, hiporexia y prurito generalizado. El examen físico reveló eritema difuso, ampollas flácidas, desprendimiento epidérmico extenso y signo de Nikolsky positivo. Las mucosas bucal y ocular mostraban lesiones erosivas y descamativas. Los estudios de laboratorio evidenciaron leucopenia (3500 células/μL), trombocitopenia (45.000 plaquetas/μL), insuficiencia renal aguda (creatinina 2.31 mg/dL, urea 89.7 mg/dL), acidosis metabólica (pH 7.33, HCO₃ 13.7 mmol/L) e hiponatremia e hipocloremia.

El diagnóstico de TEN se estableció mediante criterios clínicos (lesiones cutáneas extensas, signo de Nikolsky positivo, compromiso mucoso) y se confirmó con biopsia cutánea, que reveló necrosis epidérmica. La etiología inducida por alopurinol se corroboró con una puntuación de 10 en la escala ALDEN, que evalúa la probabilidad de causalidad farmacológica.

Tabla 1. Evolución clínica de un caso de TEN inducida por alopurinol.

Período	Hallazgos Clínicos	Exámenes Complementarios	Tratamiento	Evolución/ Respuesta	Notas/ Observaciones
Inicio	Erupción pruriginosa maculopapular.	-	Alopurinol 100 mg/día.	-	Inicio del tratamiento con alopurinol.
Día 1	Extensión de la erupción, inicio de formación de ampollas.	-	Suspensión de alopurinol.	Progresión inicial de la erupción.	Inicio de la reacción adversa.
Día 2-5	Extensión de la erupción, formación de ampollas, afectación el 70 % de la superficie corporal, lesiones mucosas (oral, ocular, genital).	Leucopenia, trombocitopenia ($67 \times 10^9/\mu\text{L}$), insuficiencia renal aguda (creatinina 2.31 mg/dL, BUN 42 mg/dL), acidosis metabólica (pH 7.33, HCO_3^- 13.7 mmol/L, pCO_2 26 mmHg), alteraciones electrolíticas (Na 123 mmol/L, K 3 mmol/L, Cl 91.9 mmol/L).	Ketorolaco 30 mg IV c/6h, Tramadol 100 mg IV en 100 cc NaCl 0.9 %, Ceftriaxona 1 g IV c/12h, Sulfadiazina de plata, Hipromelosa gotas 1 en cada ojo c/4h.	Progresión rápida de las lesiones, compromiso sistémico.	Diagnóstico de TEN.
Día 6-12	Desprendimiento epidérmico extenso, signo de Nikolsky positivo, formación de costras.	Mejora de parámetros inflamatorios y de coagulación.	Hidrocortisona 300 mg IV c/8h, Inmunoglobulina IV (0.2 ml/kg/día por 5 días), Buprenorfina 600 mcg en 100 cc SG en 24h, Cefepime 1 g IV en 24h, Violeta de genciana al 1 % 2 veces al día.	Estabilización parcial de lesiones, inicio de cicatrización.	Inicio de terapia con corticosteroides e inmunoglobulina.
Día 13 en adelante	Cicatrización progresiva, infección bacteriana secundaria.	-	Ceftazidima 1 g IV c/12h, Cefepime 1 g IV c/8h, seguimiento ambulatorio.	Resolución progresiva de lesiones, mejoría clínica general.	Ajuste de antibióticos por infección secundaria, inicio de seguimiento ambulatorio.

Descripción: La siguiente tabla detalla la evolución clínica de un paciente diagnosticado con necrólisis epidérmica tóxica (TEN) inducida por alopurinol, desde el inicio de los síntomas hasta el alta hospitalaria. Se presentan los hallazgos clínicos más relevantes, los resultados de los exámenes complementarios, el tratamiento instaurado en cada etapa y su evolución.

Fuente: Elaboración propia a partir de la historia clínica del paciente, datos clínicos documentados y evolución terapéutica registrada durante su hospitalización

El tratamiento se inició inmediatamente después del diagnóstico de TEN, con el objetivo principal de detener la progresión de las lesiones, controlar los síntomas y prevenir complicaciones. El primer paso crucial fue la suspensión inmediata del alopurinol, el fármaco identificado como el desencadenante de la reacción adversa. Esta medida es fundamental para detener la exposición al agente causal y prevenir un mayor daño.

Durante los días 2 a 5, el paciente experimentó una rápida progresión de las lesiones, con afectación del 70 % de la superficie corporal y compromiso mucoso. Para abordar el dolor intenso asociado a las lesiones, se administró ketorolaco a una dosis de 30 mg por vía intravenosa cada 6 horas y tramadol a una dosis de 100 mg por vía intravenosa en 100 cc de solución NaCl 0.9 %. Dada la alta probabilidad de infección secundaria debido a la pérdida de la barrera cutánea, se inició tratamiento con ceftriaxona 1 g por vía intravenosa cada 12 horas. Para el cuidado de las extensas lesiones cutáneas, se aplicó sulfadiazina de plata tópicamente. Además, se administraron gotas de hipromelosa en cada ojo cada 4 horas para proteger la mucosa ocular.

En los días 6 a 12, se observó un desprendimiento epidérmico extenso y signo de Nikolsky positivo, indicando una fase crítica de la enfermedad. Sin embargo, los parámetros inflamatorios y de coagulación comenzaron a mostrar mejoría, lo que sugirió una respuesta favorable al tratamiento. Se intensificó la terapia con hidrocortisona a una dosis de 300 mg por vía intravenosa cada 8 horas para modular la respuesta inflamatoria sistémica. Se administró inmunoglobulina intravenosa (IVIG) a una dosis de 0,2 ml/kg/día durante 5 días para inhibir la respuesta autoinmune y limitar la progresión de la enfermedad.

El uso de IVIG en la TEN se fundamenta en su capacidad para modular la respuesta inmune y mitigar la gravedad de la reacción cutánea hiperinmune. La combinación de IVIG con corticosteroides sistémicos ha demostrado resultados favorables en la TEN y otras reacciones adversas medicamentosas severas. Estudios previos, respaldan esta estrategia, reportando resolución completa en pacientes con TEN tratados con esta combinación, incluso en casos con polifarmacia (Barrera-Ochoa *et al.*, 2022).

Para el manejo del dolor severo, se utilizó buprenorfina a una dosis de 600 mcg en 100 cc de solución glucosada por vía intravenosa administrada en 24 horas. Se continuó la profilaxis antibiótica con cefepima 1 g por vía intravenosa en 24 horas. Para el cuidado de las lesiones mucosas, se aplicó violeta de genciana al 1 % dos veces al día, lo que resultó en una estabilización parcial de las lesiones y el inicio de la cicatrización. No presentó ninguna reacción adversa ante el uso de algún medicamento utilizado como tratamiento.

Resultados y Discusión

El seguimiento del paciente se realizó de manera intensiva para evaluar la respuesta terapéutica y la progresión de la enfermedad. A partir del día 13, se observó una cicatrización progresiva de las lesiones. Sin embargo, el paciente desarrolló una infección bacteriana secundaria caracterizada por desprendimiento epidérmico extenso y formación de ampollas, lo

que requirió un ajuste en la terapia antibiótica. Se inició tratamiento con ceftazidima 1 g por vía intravenosa cada 12 horas y se aumentó la dosis de cefepima a 1 g por vía intravenosa cada 8 horas. Posterior al ajuste terapéutico, se evidenció una respuesta gradual con disminución del eritema y formación de costras, indicativa de cicatrización progresiva.

Debido a la mejoría clínica general, evidenciadas por la disminución del dolor y prurito (corroborado por el paciente), se recomendó seguimiento ambulatorio semanal durante el primer mes, con control de parámetros hematológicos, bioquímicos, uso de emolientes y apósitos protectores. Sin embargo, dada la severidad de la TEN y el compromiso renal agudo, el paciente presenta un pronóstico no favorable por el riesgo elevado de desarrollar secuelas cutáneas, complicaciones renales crónicas y alteraciones en la calidad de vida. Por lo tanto, se recomienda un seguimiento estrecho y prolongado para detectar y manejar oportunamente cualquier complicación tardía.

Este caso clínico subraya la relevancia del diagnóstico temprano y el tratamiento agresivo en la Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN) inducida por fármacos. La suspensión inmediata del agente causal, combinada con corticosteroides sistémicos e inmunoglobulina intravenosa (IVIG), constituye la piedra angular del manejo para mejorar el pronóstico (Kridin *et al.*, 2021). Sin embargo, la aparición de complicaciones, como infecciones secundarias, destaca la necesidad de un seguimiento estrecho y un abordaje multidisciplinario.

La TEN se debe principalmente a una alteración en el metabolismo del fármaco, desencadenando una reacción inmunológica independiente de la dosis (Hasegawa & Abe, 2020). Esta respuesta autoinmune resulta en desprendimiento epidérmico masivo. Con una incidencia de 2 a 13 casos por millón de habitantes, la TEN es una enfermedad poco común, siendo la sepsis la principal causa de mortalidad (Tunuguntla *et al.*, 2023).

En el caso del alopurinol, se postula un mecanismo inmunoalérgico mediado por hipersensibilidad al oxipurinol, su metabolito principal (Anis & Meher, 2023). Esta reacción provoca separación epidérmica, manifestándose como ampollas o desprendimientos laminares, generando extensas áreas de piel desepitelizada. El proceso suele iniciar en cara y tronco, extendiéndose a extremidades, con manifestaciones cutáneas típicas como exantemas maculopapulosos y dermatitis exfoliativa (Kim *et al.*, 2021; Wakamatsu *et al.*, 2021).

El inicio de síntomas generalmente ocurre dentro de la primera semana de tratamiento (Edinoff *et al.*, 2021). La presentación de TEN con afectación de más del 30 % de la superficie corporal, como en este caso, es infrecuente y se asocia a complicaciones sistémicas graves, incluyendo lesión renal aguda, desequilibrio hidroelectrolítico y bicitopenia, que requieren manejo intensivo (Perdigão *et al.*, 2024).

Actualmente, el tratamiento se centra en la suspensión del fármaco causal y medidas de soporte como en grandes quemados, con prevención de sepsis (Hoyer *et al.*, 2021). La eficacia de la IVIG en altas dosis es controvertida, con estudios que muestran beneficios y otros que no encuentran diferencias significativas respecto a corticosteroides solos (Kridin *et al.*, 2021).

La presencia del alelo HLA-B*58:01 se ha asociado con mayor riesgo de TEN inducida por alopurinol, sugiriendo el potencial de la identificación de factores genéticos para la prevención (Ferdiana *et al.*, 2022). Se exploran terapias biológicas, como inhibidores de TNF- α , para casos refractarios (Nikitina *et al.*, 2023).

Este caso se destaca por la documentación detallada del manejo y seguimiento, contribuyendo al conocimiento de la TEN inducida por alopurinol. Sin embargo, la falta de imágenes clínicas y seguimiento a largo plazo son limitaciones.

Conclusiones

Este caso destaca la importancia de un diagnóstico temprano y preciso, así como la complejidad del manejo y la importancia de un enfoque individualizado multidisciplinario en pacientes con TEN inducida por alopurinol. La identificación de factores genéticos de riesgo podría desempeñar un papel crucial en la prevención de esta grave reacción adversa a medicamentos.

Contribución de los autores

Autor 1: Conceptualización del caso, supervisión clínica, recolección de datos, redacción del manuscrito original, revisión crítica del contenido intelectual, gestión del proyecto y envío a revista. Responsable principal del seguimiento clínico, interpretación histopatológica y diseño de la tabla de evolución clínica; Autor 2: Revisión de literatura, organización de referencias, apoyo en la redacción de la introducción y sección de discusión, revisión gramatical y edición del manuscrito, colaboración en la elaboración de la tabla de evolución clínica; Autor 3: Participación en la documentación clínica del paciente, análisis de datos clínicos, elaboración inicial del resumen en español e inglés, asistencia en el formato de presentación de tablas y referencias bibliográficas; Autor 4: Codiseño de la estructura narrativa del manuscrito, apoyo en la redacción del apartado terapéutico y hallazgos clínicos, validación de consistencia entre hallazgos clínicos y tratamiento, revisión final para adecuación a normas CARE; Autor 5: Asistencia en la búsqueda de literatura científica actualizada sobre alopurinol y reacciones adversas, contribución en la traducción del manuscrito al inglés, revisión crítica y sugerencias para mejorar la claridad científica del texto.

Financiamiento

Ningún autor recibió fondos, honorarios o cualquier otro tipo de remuneración de instituciones o compañías farmacéuticas que pudieran influir en los resultados o conclusiones del estudio.

Declaraciones de consentimiento informado

En el presente caso clínico, no fue posible obtener el consentimiento informado por escrito del paciente debido a la rápida progresión de la enfermedad y el riesgo inminente para la vida. No obstante, se garantizaron la anonimización de datos y el cumplimiento de los principios éticos de la Declaración de Helsinki. Esta decisión fue debidamente documentada en la historia clínica del paciente. Sin embargo, se anonimizaron completamente los datos del paciente para proteger su privacidad, siguiendo las normativas internacionales.

Agradecimientos

A la Unidad Académica de Medicina de la Universidad Autónoma de Nayarit por las facilidades otorgadas.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés relacionado con esta investigación. Asimismo, los autores no tienen ninguna relación personal, financiera o profesional que pueda comprometer la objetividad de este informe.

Referencias

- Anis, T. R., & Meher, J. (2023). Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome (SJS). *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*, 15, 99–105. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S427714>
- Barrera-Ochoa, C. A., Marioni-Manríquez, S., Cortázar-Azuaje, A. M., Quijada-Ucelo, Z. M., Saba-Mussali, A. J., & Vega-Memije, M. E. (2022). Tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y esteroides sistémicos en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica: Experiencia en un hospital en Ciudad de México. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 113(3), 294–299. <https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.08.008>
- Broyles, A. D., Banerji, A., Barmettler, S., Biggs, C. M., Blumenthal, K., Brennan, P. J., Breslow, R. G., Brockow, K., Buchheit, K. M., Cahill, K. N., Cernadas, J., Chiriac, A. M., Crestani, E., Demoly, P., Dewachter, P., Dilley, M., Farmer, J. R., Foer, D., Fried, A. J., ... Castells, M. (2020). Practical Guidance for the Evaluation and Management of Drug Hypersensitivity: Specific Drugs. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*, 8(9S), S16–S116. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.08.006>
- Cid Conde, L., Novoa Fernández, E., & Padrón Rodríguez, B. (2009). Necrólisis epidérmica tóxica (enfermedad de Lyell) secundaria a alopurinol. *Farmacia Hospitalaria*, 33(4), 229–230. [https://doi.org/10.1016/S1130-6343\(09\)72169-5](https://doi.org/10.1016/S1130-6343(09)72169-5)
- Eidinoff, A. N., Nguyen, L. H., Fitz-Gerald, M. J., Crane, E., Lewis, K., Pierre, S. S., Kaye, A. D.,

- Kaye, A. M., Kaye, J. S., Kaye, R. J., Gennuso, S. A., Varrassi, G., Viswanath, O., & Urits, I. (2021). Lamotrigine and Stevens-Johnson Syndrome Prevention. *Psychopharmacology Bulletin*, 51(2), 96–114.
- Ferdiana, A., Fachiroh, J., Oktarina, D. A. M., Irwanto, A., Mahendra, C., Febriana, S. A., & Soebono, H. (2022). Allopurinol-Induced Stevens-Johnson Syndrome in Javanese Men With Positive HLA-B*58:01. *Frontiers in Genetics*, 13, 839154. <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.839154>
- Hasegawa, A., & Abe, R. (2020). Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-612. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24748.1>
- Heng, Y. K., Lee, H. Y., & Roujeau, J.-C. (2015). Epidermal necrolysis: 60 years of errors and advances. *The British Journal of Dermatology*, 173(5), 1250–1254. <https://doi.org/10.1111/bjd.13989>
- Hoyer, D., Atti, C., Nuding, S., Vogt, A., Sedding, D. G., & Schott, A. (2021). Toxic Epidermal Necrolysis Caused by Allopurinol: A Serious but Still Underestimated Adverse Reaction. *The American Journal of Case Reports*, 22, e932921. <https://doi.org/10.12659/AJCR.932921>
- Kim, M. K., Yoon, K. C., Yoon, S. H., & Seo, K. Y. (2021). Clinical Aspects of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis With Severe Ocular Complications in South Korea. *Frontiers in Medicine*, 8, 640360. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.640360>
- Kridin, K., Brügger, M.-C., Chua, S.-L., Bygum, A., Walsh, S., Nägeli, M. C., Kucinskiene, V., French, L., Tétart, F., Didona, B., Milpied, B., Ranki, A., Salavastru, C., Brezinová, E., Divani-Patel, S., Lorentzen, T., Nagel, J. L., Valiukeviciene, S., Karpaviciute, V., ... Ingen-Housz-Oro, S. (2021). Assessment of Treatment Approaches and Outcomes in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Insights From a Pan-European Multicenter Study. *JAMA Dermatology*, 157(10), 1182–1190. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3154>
- Lissia, M., Mulas, P., Bulla, A., & Rubino, C. (2010). Toxic epidermal necrolysis (Lyell's disease). *Burns*, 36(2), 152–163. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2009.06.213>
- Nikitina, E. A., Fomina, D. S., Markina, U. A., Andreev, S. S., Streltsov, Y. V., Kruglova, T. S., Lebedkina, M. S., Karaulov, A. V., & Lysenko, M. A. (2023). Positive experience with TNF- α inhibitor in toxic epidermal necrolysis resistant to high-dose systemic corticosteroids. *Frontiers in Medicine*, 10, 1210026. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1210026>
- Perdigão, S., Alves, A. S., Nunes, M., Sousa, C., & Barros, N. (2024). Allopurinol-Induced Toxic Epidermal Necrolysis. *Cureus*, 16(1), e52222. <https://doi.org/10.7759/cureus.52222>
- Sekula, P., Dunant, A., Mockenhaupt, M., Naldi, L., Bouwes Bavinck, J. N., Halevy, S., Kardaun, S., Sidoroff, A., Liss, Y., Schumacher, M., & Roujeau, J.-C. (2013). Comprehensive Survival Analysis of a Cohort of Patients with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*, 133(5), 1197–1204. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.510>
- Stamp, L. K., & Chapman, P. T. (2020). Allopurinol hypersensitivity: Pathogenesis and prevention. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, 34(4), 101501. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2020.101501>
- Stamp, L. K., Day, R. O., & Yun, J. (2016). Allopurinol hypersensitivity: Investigating the cause and minimizing the risk. *Nature Reviews. Rheumatology*, 12(4), 235–242. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.132>

- Tunuguntla, M. N., Chanti, P., Kesani, T., Yarapathineni, K., & Kukkadapu, P. (2023). Phenytoin-Induced Toxic Epidermal Necrolysis. *Cureus*, 15(7), e42654. <https://doi.org/10.7759/cureus.42654>
- Wakamatsu, T. H., Dos Santos, M. S., Barreiro, T. P., Sant'Anna, A. E. B. P. P., Murta, F., da Costa, A. X., Marculino, L. G. C., de Alcântara, R. J. A., de Farias, C. C., & Gomes, J. Á. P. (2021). Clinical Aspects of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis With Severe Ocular Complications in Brazil. *Frontiers in Medicine*, 8, 649369. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.649369>