

University of Groningen

## Oogafwijkingen bij Stevens-Johnson-syndroom

Kardaun, S. H.; Huei Liem, K.; Stoutenbeek, R.

*Published in:*  
 Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde

**IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.**

*Document Version*  
 Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*  
 2017

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Kardaun, S. H., Huei Liem, K., & Stoutenbeek, R. (2017). Oogafwijkingen bij Stevens-Johnson-syndroom. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 161, [D1739]. <https://www.ntvg.nl/artikelen/oogafwijkingen-bij-stevens-johnson-syndroom>

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

*Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.*

## KLINISCHE LES

## Oogafwijkingen bij Stevens-Johnson-syndroom

## IN ACUTE FASE BEHANDELEN MET AMNIONMEMBRAANTRANSPLANTATIE

Sylvia H. Kardaun, Kim Huei Liem en Remco Stoutenbeek

+ GERELATEERD ARTIKEL Ned Tijdschr Geneesk. 2017;161:D1895

## DAMES EN HEREN,

Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn varianten van een ernstige mucocutane aandoening die meestal wordt veroorzaakt door geneesmiddelgebruik. De morbiditeit en mortaliteit zijn hoog. In de acute fase staan ernstige huid- en slijmvliesafwijkingen met blaarvorming, erosies en systemische klachten op de voorgrond. Op de lange termijn behoren chronische oogafwijkingen tot de meest gevreesde complicaties. De ernst van de huidafwijkingen correleert niet altijd met die van de slijmvliesafwijkingen. In deze les illustreren we het belang van vroegtijdige herkenning van oogbetrokkenheid en medebehandeling door de oogarts. Amnionmembraantransplantatie in de acute fase kan bijdragen aan beperking van chronische oogcomplicaties.

**Patiënt A**, een 38-jarige man met een hiv-infectie, bezoekt de SEH vanwege sinds 2 dagen bestaande algehele malaise en 1 dag bestaande koorts, niezen, hoesten, rode, niet-pijnlijke ogen, erosies in de mond en enkele tientallen 'pukkeltjes' over het gehele lichaam. Patiënt gebruikt sinds 4 jaar hoogactieve antiretrovirale therapie (HAART), waarbij efavirenz 3 weken geleden is omgezet naar nevirapine. Omdat 1 dag later de pijnlijke huid- en slijmvliesafwijkingen toenemen en zich blaasjes vormen wordt gedacht aan gegeneraliseerde varicella-zostervirus (VZV)-infectie met pneumonie of een uitgebreide herpes-simplexvirus (HSV)-infectie. Patiënt wordt opgenomen en krijgt empirisch aciclovir 1000 mg 3 dd. 2 dagen later zien we een matig zieke man met koorts (39°C) en verspreid over het lichaam ronde, paarsbruine maculae, papels en plaques met soms centraal een vesikel, deels omgeven door een erythemateuze hof (figuur 1a). De ogen zijn gezwollen met rode conjunctivae (figuur 1b), met pus zonder visusverlies of pijn. De lippen, de tong en het wanglijmvlies zijn erosief met foetor ex ore, wit beslag en hemorragische crustae (figuur 1c); op de farynxbogen bevinden zich circa 1 cm grote, witte, ulcera-achtige laesies. De glans penis toont enkele kleine paarsbruine papels met erosies. Het pseudo-Nikolsky-teken, waarbij wrijven over de erythemateuze huid ter plaatse resulteert in afschuiven van de gehele epidermis, is positief. Wegens toegenomen pijnlijke huidafwijkingen, uitbreidend naar handpalmen en voetzolen met blaarvorming (figuur 1d), atypische schietschijflaesies en het positieve pseudo-Nikolsky-teken wijzigen we de diagnose in 'SJS'.

We staken daarop de nevirapine en starten onmiddellijk

Universitair Medisch Centrum Groningen-Rijksuniversiteit Groningen, Groningen.

Afd. Dermatologie: dr. S.H. Kardaun, dermatoloog.

Afd. Oogheelkunde: dr. R. Stoutenbeek, oogarts.

Westfriesgasthuis, afd. Dermatologie, Hoorn.

Drs. K. Huei Liem, basisarts.

Contactpersoon: dr. S.H. Kardaun (s.h.kardaun@gmail.com).



**FIGUUR 1** De mucocutane afwijkingen bij patiënt A. (a) Op opnamedag 4 zitten op de rug symmetrisch verspreide, paarsbruine maculae, vesiculo-papels, atypische schietschijflaesies en een enkele erosie. (b) Op opnamedag 4 is ook sprake van ernstige conjunctivitis met daarbij plooivorming; in het gelaat zijn vesikels, blaren en erosies zichtbaar. (c) Op opnamedag 12 zijn de tong, het gehemelte en het wanglijmvlies fors erosief met wit beslag en zitten er hemorrhagische crustae op de lippen. (d) Op opnamedag 10 zitten er op de bovenarm en romp paarsbruine papels, slappe blaren en erosies. (Afdrukt met toestemming van belanghebbende.)

met 3 dagen dexamethasonpuls therapie 1,5 mg/kg i.v. met profylactisch nystatinedrank en nadroparine subcutaan. Vanwege pijn van met name de slijmvliesen geven we ook morfine en sondevoeding. Patiënt wordt verpleegd in beschermende isolatie door een multidisciplinair team, met naast de dermatoloog onder anderen ook de oogarts in consultatie.

Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt (op de overgang van blaar naar erytheem) toont subepidermale splijting met veel necrotische keratinocyten en een gering dermaal infiltraat, compatibel met SJS/TEN. Direct en indirect immunofluorescentieonderzoek van

de huid en het serum sluiten auto-immune bulleuze aandoeningen uit. PCR op VZV en HSV en serologisch onderzoek op *Mycoplasma pneumoniae* en *Chlamydia pneumoniae* zijn negatief, waarna we aciclovir stoppen. De huidafwijkingen breiden nauwelijks uit, worden deels erosief en verdwijnen vrij snel onder behandeling met vette zalf, siliconengazen en siliconenschuimverband, en profylactisch fusidinecrème. Het maximaal losgelaten huidoppervlak bedraagt < 10%.

Vanaf de eerste opnamedag evalueert de oogarts dagelijks met de handspleetlamp en fluoresceïne druppels of ulceratie van het oogoppervlak optreedt. Aanvankelijk

wordt alleen forse hyperemie van de conjunctivae met wat pus beiderzijds gezien, waarvoor patiënt chlooramfenicologdruppels krijgt. Op dag 2 en 3 ziet de oogarts geen veranderingen.

De vierde dag valt echter een merkwaardige plooiing van de conjunctivae op (zie figuur 1b). Bij fluoresceïnekleuring is er beiderzijds uitgebreide erosie van het conjunctiva-epitheel, zowel bulbaire als tarsaal (figuur 2). Omdat dit onbehandeld kan leiden tot uitgebreide cicatrissatie met symblepharonvorming en functionele blindheid, besluiten we tot bilaterale amnionmembraantransplantatie onder retrobulbaire anesthesie vanwege de forse slijmvliesafwijkingen van de mond-keelholte op dag 7. De cornea, bulbaire en tarsale conjunctiva, fornices en ooglidranden worden bedekt met amnion. Hierna wordt gedruppeld met dexamethason 6 dd en chlooramfenicol 3 dd. Een week later wordt rechts de amnionmembraantransplantatie herhaald wegens enkele symblepharonstrengen.

Na 4 weken opname wordt patiënt ontslagen. Hij heeft nog enkele open plekken in de mond en op het scrotum, een aantal gehypopigmenteerde huidafwijkingen en enkele loslatende nagels. De ogen zijn niet meer pijnlijk, maar hij heeft nog wel een 'zandgevoel'. Na 4 maanden is de best gecorrigeerde visus van het rechter oog (OD) 1,2 en van het linker oog (OS) 0,3. Spleetlamponderzoek van het voorsegment toont rechts vrijwel geen restschade. Links worden punctata ten teken van keratoconjunctivitis sicca gezien, alsmede één symblepharonstreng in het temporale bovenkwadrant zonder cicatricieel entropion. De linker cornea vertoont enige vaatingroei en tevens is links subtiele trichiasis ontstaan.

Bij follow-up 10 maanden na de amnionmembraantransplantatie blijkt de keratoconjunctivitis sicca te persisteren en is nog altijd sprake van forse punctata in het linker oog.

**Patiënt B** is een 36-jarige vrouw die de SEH elders bezoekt omdat ze sinds 7 dagen bitemporale hoofdpijn heeft, gevolgd door koorts (40°C) en fotofobie. Ze is langere tijd bekend met een hiv-infectie. Recent is de HAART gewijzigd en is onder andere nevirapine 3 weken geleden toegevoegd (met een onderbreking van 7 dagen). Na 3 dagen krijgt patiënte bloedblaren in de mond en pijnlijke, crusteuze lippen. Er wordt gedacht aan bulleuze mucositis bij HAART en patiënte wordt opgenomen.

Daags daarop ontstaan rode en pijnlijke slijmvliesen van de ogen en vagina en een pijnlijke uitslag van het gelaat en de romp. De diagnose is 'SJS na gebruik van nevirapine' en de HAART wordt gestaakt. De behandeling bestaat uit diverse oogzalven, optimalisering van het pijnbeleid, prednisolon 70 mg 2 dd i.v., immunoglobuline 10.000 mg/kg per dag i.v. en vanwege een positieve PCR-



**FIGUUR 2** Rechter oog van patiënt A. Met fluoresceïnekleuring wordt een vrijwel totale erosie van het conjunctiva-epitheel gezien, alleen het eilandje met intact cornea-epitheel kleurt niet aan. (Afdrukt met toestemming van belanghebbende.)

uitslag voor HSV-1 van de mond aciclovir 10 mg/kg 3 dd i.v. Vanwege verergering van het huidbeeld wordt patiënte 4 dagen later overgeplaatst naar ons ziekenhuis.

Wij zien een matig zieke vrouw met in het gelaat multipel roodbruine papels, deels confluërend tot plaques, met blaarvorming. Op de rug en mindere mate op de borst, armen en benen zijn lenticulaire, paarsbruine papels met erythemateuze rand en enkele erosies zichtbaar; het pseudo-Nikolsky-teken is positief. Tevens zitten er verspreid over het lichaam enkele atypische schiet-schijflaesies. Op de handpalmen zien we grillige erythemateuze maculae. Daarnaast heeft patiënte erosieve en crusteuze lippen, een uitgebreid erosieve mond en tong met wit beslag, vaginale erosies en erythemateuze conjunctivae, wat past bij SJS. Histopathologisch onderzoek van een huidbiopt (op de overgang van blaar naar erytheem) ondersteunt de diagnose 'SJS/TEN'. Behalve een licht verhoogde CRP-waarde van 37 mg/l (referentiewaarde: 0-5) zijn het bloedbeeld en de bloedchemie niet-afwijkend. Serologisch onderzoek op *M. pneumoniae* en *C. pneumoniae* is negatief.

De behandeling is multidisciplinair onder beschermende isolatie. Bij overname beginnen we direct met dexamethasonpulsstherapie 1,5 mg/kg i.v. gedurende 3 dagen. Verder bestaat de behandeling uit lokaal fusidinecrème 2-3 dd en een wondvochtdoorlatend siliconenverband. Behalve een geringe toename van de huidafwijkingen op handen en voeten vindt geen verdere uitbreiding plaats. Het maximale losgelaten lichaamsoppervlak is < 10%. De huid herstelt snel, maar bij de lippen, de mond en het genitale slijmvlies gaat dit langzamer.

Bij opname constateert de oogarts slechts geringe oog-



**FIGUUR 3** Linker oog van patiënt B na amnionmembraantransplantatie. De amnionoverhechting is zichtbaar als een wittig semitransparant vlies. Aangezien het cornea-epitheel nog intact was, werd besloten de corneae niet te mee te nemen in de overhechting van beide ogen zodat patiënte nog bruikbaar zicht hield gedurende de weken dat het amnion in situ was. (Afdrukt met toestemming van belanghebbende.)

heelkundige betrokkenheid en patiënte wordt behandeld met ofloxacineoogzalf 4 dd, dexamethasonoogdruppels 4 dd en kunsttranen. Tevens vindt dagelijkse oogheelkundige follow-up plaats, waarbij de handspleetlamp en fluoresceïnedruppels worden gebruikt om eventuele ulceratie van het oogoppervlak te beoordelen. Op de vierde opnamedag wordt bilaterale ulceratieve conjunctivitis gezien met uitgebreide erosie van de tarsale en bulbaire conjunctiva. We besluiten tot amnionmembraantransplantatie beiderzijds van de cornea, bulbaire en tarsale conjunctiva, fornices en ooglidranden

(figuur 3); deze wordt verricht 3 dagen na het ontstaan van de conjunctivale erosies.

Na 4 weken wordt patiënte ontslagen met een best gecorrigeerde visus OD 0,8 en OS 1,0, blanke bulbi, een niet-afwijkende diepte van de fornices en zonder symblepharon. Een jaar na ontslag heeft ze geen visusklachten of andere oogklachten.

## BESCHOUWING

Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse vormen een spectrum van een acute, zeldzame, levensbedreigende, mucocutane blaarvormende ziekte, waarbij het onderscheid voornamelijk berust op het percentage losgelaten huid (tabel).<sup>1</sup> SJS/TEN wordt meestal veroorzaakt door medicatiegebruik, waarbij een aantal middelen een verhoogd risico tonen, waaronder nevirapine. Daarnaast gaat een hiv-infectie gepaard met een verhoogd risico op het ontwikkelen van SJS/TEN.<sup>2</sup> Dit hangt mogelijk samen met een veranderd immuunsysteem door de hiv-infectie en polyfarmacie.

**Klinisch beeld** De ziekte begint doorgaans 4-28 dagen na het beginnen met nieuwe medicatie, vaak met influenza-achtige prodromen. Deze worden meestal na 1-3 dagen gevolgd door het ontstaan van erythemateuze, purpurele maculae en atypische schietschijflaesies.<sup>1,2</sup> Pijn van de huid en slijmvliezen staat al vroeg op de voorgrond; deze pijn staat vaak niet in verhouding tot de – vaak dan nog – beperkte afwijkingen. De huidafwijkingen zijn symmetrisch en beginnen meestal in het gelaat of op de bovenste thoraxhelft.<sup>1</sup>

Vervolgens ontstaan binnen enkele dagen blaren en erosies op een erythemateuze bodem (zie figuur 1a, 1c en 1d). Naast de huid zijn vaak ook de mucosae aangedaan van de ogen (zie figuur 1b), de mond, de neus, het anogenitale gebied en soms van de trachea en tractus digesti-

**TABEL** Kenmerken van SJS, SJS/TEN en TEN<sup>1</sup>

kenmerk	SJS	SJS/TEN	TEN
aangedaan lichaamsoppervlak primaire afwijkingen	< 10%	10-30%	> 30%
distributie	vlakke atypische schietschijflaesies, paarsrode maculae geïsoleerde afwijkingen, gelokaliseerd, met name aan acra	vlakke atypische schietschijflaesies, slecht begrensde, paarsrode maculae geïsoleerde afwijkingen, deels confluerend, verspreid over lichaam (+)	vlakke atypische schietschijflaesies, slecht begrensd erytheem geïsoleerde afwijkingen, deels confluerend, wijdverspreid over lichaam (++)
systemische symptomen ≥ 2 mucosae	meestal vrijwel altijd	altijd vrijwel altijd	altijd vrijwel altijd

SJS = Stevens-Johnson-syndroom; TEN = toxische epidermale necrolyse.

vus en pulmonalis.<sup>2</sup> Complete genezing van de huid duurt meestal 3-5 weken; dit is vaak langer bij TEN dan bij SJS en langer op drukplekken en slijmvliezen.<sup>2,3</sup>

**Pathofysiologie** SJS/TEN is een proces waarbij immuun-activatie, meestal uitgelokt door geneesmiddelgebruik, resulteert in apoptose van keratinocyten met splinging ter hoogte van de dermaal-epidermale verbinding en loslating van delen van huid en slijmvliezen. Belangrijk hierbij zijn cytotoxische CD8<sup>+</sup>-T-cellen, 'natural killer'-cellen en verscheidene mediators, zoals TNF- $\alpha$ , 'TNF-related apoptosis-inducing ligand' (TRAIL), perforine/granzym, Fas-ligand en granulysine.

Hoewel controversieel, wordt verondersteld dat immuunmodulerende therapie zoals pulstherapie met een hoge dosis glucocorticoiden, vroeg in de acute fase effectief kan zijn.<sup>3</sup> Ook gunstige effecten hiervan op de ogen zijn beschreven, waarbij de timing, dosis, route en preparaatkeuze waarschijnlijk van belang zijn.<sup>3,4</sup>

De mortaliteit is hoog en loopt op tot > 40% bij TEN. De sterfte wordt vooral veroorzaakt door sepsis, respiratoire insufficiëntie en multiorgaanfalen, hoewel snelle verwijzing naar een gespecialiseerd centrum de overlevingskansen verhoogt. Langetermijngevolgen bestaan onder meer uit huid- en nagelafwijkingen en klachten van de slijmvliezen. Vooral oogklachten komen frequent voor en kunnen ernstig zijn, met een grote invloed op de kwaliteit van leven.

#### OOGAFWIJINGEN EN BEHANDELING

De valkuil bij oculaire betrokkenheid bij SJS/TEN is dat de ernst hiervan niet altijd correspondeert met die van de cutane afwijkingen en dat bij een relatief minder ernstig huidbeeld de ogen toch ernstig kunnen zijn aangedaan.<sup>5-7</sup> Tevens kan oogbetrokkenheid door een imposant huidbeeld onderbelicht blijven. Omdat de aanvankelijk geringe oculaire betrokkenheid snel kan verergeren, is vanaf de diagnosestelling dagelijkse evaluatie door een gespecialiseerde oogarts cruciaal ter voorkoming van irreversibele schade.<sup>8</sup>

Oculaire betrokkenheid in de acute fase wordt beschreven bij 50-88% van de patiënten, variërend van lichte conjunctivitis tot ernstige inflammatie met loslating van het gehele conjunctivaoppervlak, inclusief de tarsale conjunctiva en ooglidrand. Dit kan leiden tot ernstig droge ogen, symblepharonvorming, trichiasis, entropion, limbale-stamceldeficiëntie, corneale ulceratie en verlittekening, wat resulteert in chronische oogpijn en blindheid.<sup>6,9</sup>

Essentieel is daarom het verminderen van inflammatie in de acute fase. Topicale en systemische glucocorticoiden helpen de inflammatie te onderdrukken, maar zijn onvoldoende wanneer uitgebreide ulceratie van het oogoppervlak is ontstaan.<sup>5,9</sup> Bij grote gebieden (> 1 cm) met epithe-

- **De ernst van de oogafwijkingen bij Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN) correleert niet altijd met die van de huid- en andere slijmvliesafwijkingen in de acute fase.**
- **Iedere patiënt met SJS/TEN moet zo snel mogelijk worden gezien door een oogarts of corneaspecialist die bekend is met deze ziekte, ook bij aanvankelijk niet-evidente oogafwijkingen, om snel adequate therapeutische maatregelen te kunnen treffen.**
- **In de acute fase van SJS/TEN is dagelijkse follow-up door een oogarts cruciaal omdat oogafwijkingen zich in deze periode alsnog in korte tijd kunnen manifesteren en de kansrijke periode voor het op indicatie verrichten van een geslaagde amnionmembraantransplantatie beperkt is.**
- **Amnionmembraantransplantatie is een nog onderbelichte behandeling in de acute fase van SJS/TEN ter vermindering van chronische oogklachten.**

liale loslating van de cornea, conjunctivae of tarsus is amnionmembraantransplantatie noodzakelijk om de destructieve inflammatie en schade aan het oogoppervlak in de acute fase te minimaliseren.<sup>9</sup>

Hierbij wordt een amnionmembraan van 4 x 4 cm over het gehele oogoppervlak getransplanteerd, inclusief tarsus en ooglidranden. Het is belangrijk dat het amnion mooi diep in de fornices komt te liggen, anders is er alsnog een hoog risico op het ontstaan van symblepharonstrengen. Daartoe worden gebolsterde matrashchtingen gebruikt die vanuit de fornix door het ooglid heen aan de huidzijde van het ooglid worden geknoopt, zoals bij patiënt A. Bij patiënt B werd als alternatief fibrineliem toegepast, wat tevens een fraaie fixatie oplevert in een fractie van de tijd. Voor een indruk van het gebruik van amnion, is er een filmpje beschikbaar ([www.youtube.com/watch?v=Q5ZtBEn5IE](http://www.youtube.com/watch?v=Q5ZtBEn5IE)).

Amnion bestaat uit een enkele epitheellaag met een dikke basaalmembraan en een avasculair stroma. Het werkt anti-inflammatoir en antifibrotisch, en verlicht de pijn.<sup>6</sup> Amnionmembraantransplantatie is het effectiefst binnen een week na het ontstaan van de oogproblemen, omdat daarna het verlittekeningsproces begint, dat irreversibel is.<sup>10</sup>

In beide casussen waren de huidafwijkingen relatief gering en leek de oogbetrokkenheid aanvankelijk beperkt. Toch ontwikkelden beide patiënten uitgebreide ulceratie van de conjunctivae. Amnionmembraantransplantatie werd bij beiden binnen enkele dagen na het ontstaan van de afwijkingen verricht, wat waarschijnlijk in belangrijke mate heeft bijgedragen aan de grotendeels gunstige uitkomst wat betreft visus en restschade.

**Dames en Heren**, deze les toont hoe belangrijk het is in de acute fase van Stevens-Johnson-syndroom/toxische epidermale necrolyse alert te zijn en te blijven op oculaire betrokkenheid, ook bij patiënten met relatief geringe huidafwijkingen. Omdat oogafwijkingen snel kunnen verergeren dient de oogarts de patiënt in de acute fase dagelijks te evalueren en binnen een week amnionmembraantransplantatie te overwegen. Tijdige amnionmembraantransplantatie kan irreversibele schade door verlittekening van het oogoppervlak en chronische inflammatie met voortschrijdende verlittekening beper-

ken, alsmede de pijn verlichten. De ervaring leert dat al opgelopen schade zich moeizaam laat behandelen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 4 oktober 2017

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D1739

 **KIJK OOK OP [WWW.NTVG.NL/D1739](http://WWW.NTVG.NL/D1739)**

## LITERATUUR

- 1 Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-6.
- 2 Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1272-85.
- 3 Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87:144-8.
- 4 Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al. Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:1004-11, 1011.e1.
- 5 Yip LW, Thong BY, Lim J, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy.* 2007;62:527-31.
- 6 Kohanim S, Palioura S, Saeed HN, et al. Acute and chronic ophthalmic involvement in Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis - a comprehensive review and guide to therapy. II. *Ophthalmic Disease. Ocul Surf.* 2016;14:168-88.
- 7 Guedry 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;145:157-62.
- 8 Ciralsky JB, Sippel KC, Gregory DG. Current ophthalmologic treatment strategies for acute and chronic Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24:321-8.
- 9 Gregory DG. Treatment of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using amniotic membrane: a review of 10 consecutive cases. *Ophthalmology.* 2011;118:908-14.
- 10 Hsu M, Jayaram A, Verner R, Lin A, Bouchard C. Indications and outcomes of amniotic membrane transplantation in the management of acute stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control study. *Cornea.* 2012;31:1394-402.