

Síndrome de Stevens Johnson: Necrólisis epidérmica tóxica de etiología multifactorial

Claudy Blanco¹, Carlos Tablante¹, Gabriela Madrid², Caren González³, Ernesto Madrid⁴, Carmen Solórzano⁵.

¹Interno de Postgrado IVSS Hospital José María Vargas. Edo. Vargas

²Residente Postgrado Medicina Interna Universidad de Carabobo Núcleo Aragua- Hospital Central de Maracay. Edo. Aragua

³Residente Asistencial Cirugía del Hospital "Lic. José María Benítez". La Victoria, Edo. Aragua

⁴Residente Asistencial Traumatología del Hospital "Lic. José María Benítez". La Victoria, Edo. Aragua

⁵Profesora de la cátedra de Pediatría III UCNA. Servicio de Pediatría del Hospital Central de Maracay .

Resumen

El Síndrome Stevens Johnson (SSJ) se ha definido como un eritema multiforme vesiculobuloso de la piel y otros órganos. Es considerado como etapa inicial de una reacción dérmica cuya presentación más severa es la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), una condición inflamatoria sistémica aguda que involucra piel y mucosas en más de 30% de superficie corporal. Su etiología está ligada al uso de algunos fármacos en 60% de los casos, además de infecciones por virus de herpes simple, micoplasma y algunos factores genéticos predisponentes. El SSJ tiene un comienzo repentino y puede estar precedido por un prodromo que dura de 1-14 días con predominio de síntomas constitutivos. La característica fundamental es una lesión cutánea popular eritematosa en diana que se extiende por expansión periférica desarrollando una vesícula central. También ocurren lesiones en ojos, boca, región genital, anorrectal y uretral. En ocasiones pueden evolucionar a NET cuando las lesiones cutáneas se tornan necróticas, dolorosas, con pérdida de epidermis y aparición de flictenas, y se extienden a gran parte de la superficie corporal comprometiendo funciones vitales del individuo como balance hidroelectrolítico, función renal, agudeza visual, además de producir un estado hipercatabólico y riesgo potencial de sepsis. En el presente estudio se reporta el caso de una escolar femenina de 9 años con diagnóstico de Meningoencefalitis Viral por Citomegalovirus, quien a los 14 días de evolución desarrolla SSJ/NET con evolución satisfactoria. Destaca la etiología multifactorial de esta enfermedad, donde los fármacos y agentes infecciosos se combinan sinérgicamente, determinando así la complejidad del caso.

Palabras clave: Eritema Vesiculobuloso, Síndrome de Stevens Johnson, Necrólisis Epidérmica Toxica, Efectos Cutáneos Fármacos.

Stevens Johnson syndrome: Toxic epidermal necrolysis with multifactorial etiology

Abstract

Stevens Johnson Syndrome (SJS) has been defined as a multiform erythema vesiculobullous of the skin and other organs. It's considered as an initial stage of a dermal reaction in which the most severe form of presentation is Toxic Epidermal Necrolysis (TEN). This is an acute systemic inflammatory disease that involves more than 30 % of epidermal detachment of the body surface. Etiologically it's related to the use of some drugs in 60% of the cases, besides herpes simplex, mycoplasma infection and some genetics factors. SJS has a sudden onset and can be preceded for a prodromous of malaise between 1-14 days. The most important clinical finding is a target erythematous and papular lesion that spreads centripetally evolving into a central vesicle. Generally involves mucous membrane often oral, conjunctival and genital areas. SSJ occasionally can develop a TEN characterized by painful necrotic cutaneous lesions epidermal



loss and bullous lesions spreading to an extensive skin detachment compromising vital functions producing electrolyte imbalance, renal and ocular impairment, excessive energy expenditure and potential sepsis risk. In this study we report a nine year old female with diagnose of Viral Meningoencephalitis by Cytomegalovirus. In the fourteenth day of hospitalization develops a SJS/TEN with satisfactory clinical output. Emphasizing the multifactorial etiology of this disease where drugs and infectious cause acts as a synergic combine bringing the complexity of the case.

Key words: Vesiculobullous Erythema, Stevens Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis, Skin Drugs Reaction.

Introducción

El Síndrome de Steven –Johnson (SSJ) fue descrito en 1922; como una enfermedad febril acompañada de estomatitis, conjuntivitis purulenta y lesiones en piel¹. Clínicamente se define como un Eritema Multiforme Vesiculobuloso de la piel, boca, ojos y genitales²; actualmente es considerado como la etapa inicial de una reacción dérmica, cuya presentación más severa es la Necrólisis epidérmica tóxica (NET) la cual es una inflamación sistémica aguda que compromete la piel, las mucosas, y en ocasiones el epitelio respiratorio e intestinal. Involucra una superficie corporal mayor del 30% y tiene una elevada mortalidad que puede alcanzar hasta un 70%^{3,4}. Es más frecuente en niños y adultos jóvenes del sexo masculino^{2,7} a razón de 1 a 6 casos por millón por año aproximadamente^{4,5,6}, mientras que la NET es menos frecuente con un valor de 0,4 a 1,2 de casos por millón por año en la población general⁶.

En cuanto a la etiología, se postula el uso de algunos fármacos, los cuales se ven implicados en más del 60% de los casos estudiados^{8,9}. Entre los fármacos involucrados se describen los tratamientos prolongados con fármacos anticonvulsivantes (difenilhidantoinas, carbamazepinas, lamotrigina) antiinflamatorios no esteroideos, el alopurinol, así como el uso durante cortos periodos de algunos antibióticos como las sulfas, aminopenicilinas, quinolonas y cefalosporinas, las cuales incrementan el riesgo de presentar el síndrome¹⁰.

La fisiopatología que se ha propuesto en la aparición del cuadro secundario al uso de fármacos, sugiere que los metabolitos activos de estos medicamentos se comportan como haptenos unidos a proteínas en las membranas de las células epidérmicas e inducen una toxicidad directa, mediada por linfocitos T (citotóxicos) y macrófagos con liberación de citoquinas. Esto genera así una necrosis celular directa o induce la expresión de proteínas promotoras de la apoptosis de los queratinocitos^{9,13}. Además se consideran algunas causas infecciosas entre las cuales están el Virus del Herpes Simple, algunas especies de Micoplasma, pudiendo presentarse posterior al uso de la vacuna de la parotiditis^{11,12}. Se han descrito ciertos factores genéticos como causantes de factores predisponentes en la patogenia y aparición del SSJ/NET asociado al uso de fármacos.

Este síndrome se caracteriza clínicamente por un comienzo repentino que puede estar precedido por un prodromo de uno a catorce días, con fiebre de 39^o-40^o centígrados, astenia, cefalea, odinofagia, náuseas, vómitos así como mialgias y artralgias^{7, 8,9} afectando a múltiples órganos⁸. La característica fundamental es una lesión cutánea papular, eritematosa en diana que se extiende por expansión periférica y normalmente desarrolla una vesícula central; también ocurren lesiones vesiculobulosas en la mucosa de las conjuntivas nasal, oral, región vulvovaginal, anorrectal y uretral con formación de pseudomembranas, comprometiendo así importantes funciones del individuo como la alimentación y la micción¹⁴. Aparece fotofobia con una conjuntivitis catarral, bilateral, purulenta e incluso pseudomembranosa, con úlceras corneales¹⁵.



Diagnóstico diferencial

En algunas ocasiones los pacientes que presentan un cuadro clínico típico de SSJ, pueden evolucionar a una NET en pocos días, las lesiones cutáneas se vuelven muy dolorosas y producen gran pérdida de la epidermis y formación de flictenas en cara, tronco y extremidades que posteriormente se diseminan en todo el cuerpo y confluyen entre sí¹⁴.

Debido a la gran similitud entre la clínica de ambas enfermedades, Bastuji-Garin y colaboradores condujeron un estudio en 1993, en el que definieron ciertos criterios para la clasificación de SSJ/NET¹⁶, determinando como SSJ casos con un compromiso epidérmico menor al 10% de superficie corporal (SC) afectada, considerando como NET casos con más del 30% de SC afectada. Los casos entre 10% y 30% de superficie corporal afectada se establecerían como una superposición de ambas patologías.

La severidad de los cuadros es proporcional a la extensión necrótica de la piel, la potencial colonización bacteriana de la misma unida a una respuesta inmunológica disminuida, aumentan el riesgo de sepsis. La pérdida masiva de fluidos transepidermicos ocurre asociada a un desbalance hidroelectrolítico y es común la azoemia prerrenal. Un estado hipercatabólico con inhibición de la secreción de insulina o resistencia a la misma es también una complicación común en estos pacientes, en ocasiones se desarrolla una neumonitis intersticial difusa que puede conllevar a Síndrome de distrés respiratorio del adulto¹⁵.

La sobrevivencia a estas patologías SSJ/NET ha aumentado considerablemente en los últimos años principalmente en niños, pero las secuelas a largo plazo siguen siendo frecuentes¹⁸. La regeneración de la epidermis se produce en 3 semanas, siendo las últimas en regenerar las áreas periorificiales y de presión. Las secuelas oculares son las más comunes -afectan cerca del 35% de los pacientes-: ausencia de mucina en lagrimas, pérdida de pestañas, metaplasia escamosa, cicatrices corneales, sinequias palpebrales y conjuntivales, queratitis, fotofobia persistente, ardor ocular e incluso amaurosis¹⁵. Entre las secuelas de piel y faneras encontramos: las cicatrices dérmicas, pigmentación irregular, nevus eruptivo, fimosis, sinequias vaginales, anoniquia y alopecia^{14,16}.

El diagnóstico puede hacerse habitualmente por las características clínicas¹⁹, representada por lesiones distintivas que van desde máculas en diana hasta ampollas flácidas con tendencia a la hemorragia y necrosis, que comprometen por lo menos dos mucosas. Es importante tener en cuenta los antecedentes de exposición a medicamento en las últimas tres semanas. En los casos atípicos o dudosos es útil la biopsia de piel, que revelará grados variables de necrosis en los queratinocitos, rodeados por linfocitos, edema de la dermis capilar, escaso infiltrado linfocitario perivasculares y formación de ampollas subepidérmicas. Los estudios de inmunofluorescencia directa sirven para excluir enfermedades ampollosas autoinmunes; para una evaluación más detallada y de acuerdo con la severidad del caso puede solicitarse: hematología completa, radiografía de tórax, examen de orina, BUN, creatinina, transaminasas, electrolitos, proteínas, PCR viral y cultivos bacterianos²⁰.

Es necesario realizar diagnóstico diferencial con diversas reacciones dérmicas principalmente las de tipo descamativas y exfoliativas²¹, como síndrome de piel escaldada, pénfigo vulgar, pénfigoide ampolloso, dermatitis herpetiforme, impétigo y Síndrome de Kawasaki entre otras. En la Necrosis Epidérmica Tóxica es importante recordar la exquisita sensibilidad cutánea y el signo de Nikolski positivo como claves diagnósticas para su distinción²⁰.



Es esencial la identificación y suspensión de las drogas potencialmente responsables, así como el tratamiento de infecciones precipitantes. En pacientes con afecciones extensas, se debe considerar su atención en una unidad de cuidados intensivos o unidad de quemados. La temperatura ambiental controlada constituye una parte esencial en el tratamiento, además del aumento de la ingesta calórica, la prevención de sobreinfección y sepsis y la corrección de desequilibrios electrolíticos. Al igual que en las lesiones térmicas, el reemplazo de fluidos debe ser iniciado precozmente. Se debe evitar el uso de cualquier material adhesivo y asegurar una buena analgesia²².

Un grupo de investigadores liderizados por Spies y Sanford publicaron un estudio en el año 2000, donde incluían como tratamiento estándar en pacientes con NET la remoción de la capa epidérmica de las flictenas y necrectomía, cubriendo posteriormente la herida con un material biológico obtenido de la piel de cadáveres humanos. Ha demostrado ser un tratamiento exitoso y seguro para estos pacientes²³. Los corticoesteroides han sido la modalidad terapéutica más extensamente utilizada pero su efectividad no ha sido demostrada en estudios previos; incluso se ha sugerido que el uso sistémico de los mismos en estos pacientes está asociado a retrasos en la recuperación y producción de efectos colaterales clínicamente significativos⁸. De hecho, en estudios anteriores como el de Rojeau y Stern¹⁴ se ha recomendado evitar el uso de estos medicamentos en el tratamiento SSJ/NET. Aunque la patogénesis del SSJ/NET no está claramente determinada, existe evidencia considerable que indica que es una reacción inmunológica, motivo por el cual desde hace tiempo se ha venido implementando el uso de inmunoglobulina humana intravenosa que ha dado favorables resultados en el tratamiento de estas patologías, por sus efectos inmunomoduladores como inhibición del daño mediado por complemento, modulación de citoquinas, neutralización de anticuerpos o antígenos circulantes y principalmente la actividad anti FAS en altas concentraciones, que inhibe la apoptosis de queratinocitos.

Caso Clínico

Paciente Y.V: escolar femenina de 9 años de edad quien se presenta a la emergencia pediátrica con fiebre, vómitos, cefalea y marcha atáxica. Es ingresada con diagnóstico de neuroinfección a descartar indicándose Cefotaxime 2 gr EV c/6hs. La paciente no presenta antecedentes patológicos de importancia ni refiere alergias medicamentosas. Al examen físico de ingreso presentaba peso de 37kg y estatura de 139,5 cms, piel blanca sin lesiones, conciente, orientada con marcha atáxica desviada hacia la derecha y sin ningún otro dato positivo en la exploración.

Se realizan estudios paraclínicos y se define el cuadro como Meningoencefalitis por Citomegalovirus iniciándose tratamiento con Aciclovir 500mg EV c/8hs, Manitol 100cc al 18% c/8hs, Difenilhidantoina 85mg EV c/8hs, Somazina 190mg EV c/8hs y Dexametasona 6 mg EV c/6 hrs. Al 7º día de hospitalización en cuidados intermedios presenta convulsión tónica generalizada, se realizan niveles de Difenilhidantoina en sangre que reportan valores infraterapéuticos por lo se aumenta la dosis a 125mg EV c/12h, además se inicia tratamiento con Ganciclovir 185mg EV c/12hs ya que no se contaba en el mercado al momento del diagnóstico, y se suspende Aciclovir.

El cuadro neurológico de la paciente evoluciona satisfactoriamente por lo cual es trasladada al área de hospitalización. El día 14 de hospitalización aparece una lesión eritematosa limitada, de aproximadamente 5 cm en cara anterior del antebrazo derecho -cercana al sitio de venopunción- y un episodio febril de 38,5°C. Esto se interpreta como una flebitis y se inicia tratamiento con Oxacilina 1 gr EV c/6hs.



Al siguiente día se evidencia eritema papular en los labios mayores de la vulva y posteriormente el día 16 de hospitalización aparece una erupción cutánea pruriginosa, eritematosa y papular distribuida predominantemente en tórax y miembros superiores, (Figura 1) por lo cual se administra una dosis única de hidrocortisona 300mg EV.



Figura 1

Se realizan estudios de hematología que se encuentran dentro de límites normales. Luego las lesiones se tornan vesiculosas con predominio en cara, tórax anterior, tórax posterior y miembros superiores con tendencia a confluir y sin afectación de miembros inferiores (Figura2).



Figura 2

Concomitantemente presenta a nivel oftalmológico: fotofobia, diplopía, leve edema bpalpebral, secreción mucoide en fórnix inferior y borde libre de los párpados, conjuntivas hiperémicas con leve quemosis. En vista del cuadro clínico se inicia tratamiento con Loratadina, Metilprednisolona, Tobramicina oftálmica y se suspenden el resto de los fármacos a excepción de Ganciclovir para el cuadro neuroinfeccioso.

Las lesiones cutáneas se extienden en cara, cuello, espalda, tórax, abdomen, miembros superiores y genitales constituyendo una afectación cutánea cercana al 60% con coloración violácea y con extensas flictenas sin tensión (Figura 3 y 4). Se presenta un exudado blanquecino en amígdalas, faringe y dolor a la apertura bucal, los labios con lesiones aftosas, hemorrágicas. Se indica hidratación parenteral y



preparados proteicos líquidos de recuperación nutricional. Para el día 23 de hospitalización, las lesiones se tornan de color parduzco, necróticas, las flictenas se hallan distribuidas en todo el cuerpo con menor afectación en miembros inferiores y la paciente presenta dolor para la alimentación, micción y evacuación.



Figura 3



Figura 4

Se realiza prueba de nitrógeno ureico en sangre que reporta 19,2mg/dl, creatinina en sangre de 0,7mg/dl, uroanálisis con 1022 de densidad urinaria, trazas de hemoglobina, hematíes y proteínas. El día 25 de hospitalización se hallaban lesiones cutáneas descamativas en cara, tórax y abdomen sin flictenas y algunas regiones con pérdida de epidermis.

El día 30 de hospitalización se evidencia franca mejoría cutánea con lesiones descamativas y tipo costras sin exudados. La paciente evoluciona satisfactoriamente, por lo que el día 33 de hospitalización es decidida su alta médica y control posterior en consulta de pediatría, dermatología, oftalmología y neurología (Figura 5).



Figura 5



Discusión

Se estudió el Síndrome de Stevens Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, dos raras pero severas formas de enfermedades ampollosas mucocutáneas, que comparten características clínicas e histopatológicas similares pero difieren en la extensión del compromiso dérmico. Son reacciones que se piensan están mediadas por procesos inmunológicos^{9,13,24} y cuya etiología está estrechamente relacionada con el uso de algunas drogas y la exposición a ciertas infecciones^{8,9,10,11,12}.

Describimos un caso clínico de SSJ/NET en una escolar de 9 años con múltiples posibles factores etiológicos implicados descritos en la literatura, entre ellos el uso de fármacos^{8,9,10,25} como anticonvulsivos (Difenilhidantoina)^{8,9,25}. Las fenitoinas y otras hidantoinas causan erupciones morbiliformes, eritema multiforme, SSJ y NET en relación a la dosis y el tiempo de tratamiento indicado. Se estima que un aproximado de 5% de pacientes en tratamiento con dichos fármacos presenta algún tipo de estas reacciones²⁵. La terapia prolongada con fenitoina en la paciente durante más de 14 días parece ser un factor influyente y determinante en la aparición de las reacciones dérmicas. Entre otros fármacos se asoció el uso de cefalosporinas y aminopenicilinas durante el tratamiento, implicados también en la aparición de la patología dérmica.

La documentación del riesgo de las formas graves de erupciones asociadas a fármacos sigue siendo un reto importante. Basándose en registro de casos retrospectivos con éxito tomados de la población de SSJ y NET en diversos países y datos procedentes de organizaciones para el mantenimiento de la salud, se ha determinado que el riesgo de estas reacciones es de 1-10 x millón de personas al año. Además de los fármacos utilizados, la paciente presentaba un cuadro infeccioso de etiología viral cuyo agente causal era el Citomegalovirus, demostrado por PCR en suero. Este virus pertenece a la familia *herpeviridae* al igual que el virus del herpes simple, el cual ha sido descrito en múltiples bibliografías como un posible patógeno responsable de SSJ y NET^{10,25,26}, por lo que consideramos esta entidad como una condición causal del SSJ y NET en este caso.

Se inicia tratamiento con esteroides tipo metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg/día, ya que esta es la modalidad terapéutica más extensamente utilizada en nuestro país, asociada en algunos casos a un retraso en la recuperación e incluso a un incremento en el riesgo de la aparición del síndrome cuando son usados a elevadas dosis. Sin embargo, se evidenció una resolución satisfactoria del cuadro, con involución de las lesiones a los 14 días.

Con una incidencia de 1 a 6 casos por millón al año y 0,4 a 1,2 casos por millón al año, el SSJ y la NET, respectivamente, constituyen dos patologías infrecuentes en la población. Además cabe destacar los múltiples factores etiológicos involucrados en estas entidades y en particular en este caso donde la combinación y el sinergismo de los mismos definen su complejidad.

Referencias Bibliograficas

- 1.-Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophtalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922; 24:526-33.
- 2.-Habif TP. *Clinical Dermatology*. 3rd ed. St Louis: Mosby-Year Book; 1996. p 570-2
- 3.-Roujeau JC, Chesidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell Syndrome). *J Am Acad Dermatol*. 1990; 23:1039-1058.



- 4.- **Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Rapp Jf.** Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991;127:839-842.
- 5.- **Wolkenstein P, Revuz J.** Drug-induced severe skin reactions: incidence, management, and prevention. *Drug Saf* 1995; 13:56-68.
- 6.- **Chan HL, Stern RS, Arndt KA, 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;126:43-47.
- 7.- **Pacheco L, Sánchez MA, Sánchez DL.** Síndrome de Stevens-Johnson. Presentación de 1 caso. *Rev Cubana Pediatr* 2001; 73(4):240-4
- 8.- **Smelik MD.** Stevens-Johnson syndrome: a case study. *The Permanent Journal. Focus on Pediatrics*. 2002; 6:1
- 9.- **Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R.** Stevens-Johnson Syndrome-Toxic epidermal necrolysis. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 5th ed. Vol 1. New York: McGraw-Hill; 1999:p 644 -54.
- 10.- **Roujeau J-C, Kelly JP, Naldi L, et al.** Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995 Dec 14; 333(24):1600-7
- 11.- **Hazir T, Saleem M, Abbas KA.** Stevens-Johnson syndrome following measles vaccination. *J Pak Med Assoc* 1997 Oct;47(10):264-5
- 12.- **Yetiv JZ, Bianchine JR, Owen JA Jr.** Etiologic factors of the Stevens-Johnson syndrome. *South Med J* 1980;73:599-602.
- 13.- **Inamdar AC, Palit A.** Serious cutaneous adverse drug reactions: Pathomechanisms and their implications to treatment. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2003;69:205-208.
- 14.- **Roujeau JC, Stern RS.** Severe adverse cutaneous reactions to drug. *New Engl J Med* 1994; 331:1272-85.
- 15.- **Beil MJ, Bishara LD.** A case of Stevens-Johnson syndrome associated with oxaprozin. *Can J Rheumatol* 1998;1998;25(10):2026-8
- 16.- **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;129:92-96.
- 17.- **Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al.** Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160-1165.
- 18.- **Robert L, Scheridan MD, John T, Schulz MD, Colee M, Ryan MD, et al.** Long term consequences of toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2002;109:74-78.
- 19.- **González SL, Cano A, Serrano M, Hernández J.** Steven-Johnson associated with gabapentin. *Am J Med* 1998;105(5):455
- 20.- **Atuesta JJ, Chalela JG, Pérez M, Rodríguez G.** Urgencias en dermatología. Bogota: Schering Plough; 1999.p 53-60.
- 21.- **Marks J.** Erythroderma and its management. *Clin Exp Dermatol* 1982;7:415-422.
- 22.- **Heimbach DM, Engrav LH, Marvin JA, Harnar TJ, Grube BJ.** Toxic epidermal necrolysis. A step forward in treatment. *JAMA*. 1987;257:2171-2175.
- 23.- **Spies, M., Sanford, A. P., Low, J. F. A., Wolf, S. E., Herndon, D. N.** (2001). Treatment of Extensive Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *Pediatrics* 108: 1162-1168.
- 24.- **Bagot M, Charue D, Heslan M, Wechsler L, Rojeau JC, Revuz J.** Impaired antigen presentation in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1993;129:721-727.
- 25.- **Scheinfeld N.** Phenytoin in Cutaneous medicine: Its uses, mechanisms and side effects. *DOJ* 9(3):6

