

# Současné poznatky imunogenetiky ve vztahu k rozvoji závažných polékových kožních reakcí

**MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D.**

Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie FN Brno

Lékařská fakulta Masarykova Univerzita Brno

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) a Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) patří do širší skupiny závažných polékových kožních reakcí (SCARs – Severe cutaneous adverse reactions). Do této skupiny patří také DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a DIHS (Drug induced hypersensitivity syndrome). V průběhu posledního desetiletí dochází k progresi povědomí o patofyziologické povaze jednotlivých syndromů a mechanismů účinku léků, které k rozvoji těchto stavů vedou. Díky případům nakupení těchto stavů u příbuzných pacientů se došlo k názoru, že za řadou SCARs může být genetická predispozice (zejména v oblasti hlavního histokompatibilního komplexu-MHC). Z tohoto pohledu jsou nejlépe prozkoumané zejména antikonvulziva (lamotrigin, fenytoin, karbamazepin), allopurinol, či některá antiretrovirotika (nevirapin). Následující přehledový článek se pokouší shrnout neaktuálnější informace z této oblasti.

**Klíčová slova:** toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, HLA systém.

## Recent findings of immunogenetics in relation to the development of serious drug-induced skin reactions

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) a Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) patří do širší skupiny závažných polékových kožních reakcí (SCARs – Severe cutaneous adverse reactions). Do této skupiny patří také DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a DIHS (Drug induced hypersensitivity syndrome). V průběhu posledního desetiletí dochází k progresi povědomí o patofyziologické povaze jednotlivých syndromů a mechanismů účinku léků, které k rozvoji těchto stavů vedou. Díky případům nakupení těchto stavů u příbuzných pacientů se došlo k názoru, že za řadou SCARs může být genetická predispozice (zejména v oblasti hlavního histokompatibilního komplexu-MHC). Z tohoto pohledu jsou nejlépe prozkoumané zejména antikonvulziva (lamotrigin, fenytoin, karbamazepin), allopurinol, či některá antiretrovirotika (nevirapin). Následující přehledový článek se pokouší shrnout neaktuálnější informace z této oblasti.

**Key words:** toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, HLA system.

Dermatol. praxi 2015; 9(3): 124–127

## Úvod

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) a Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) patří k závažným kožním polékovým reakcím (SCARs – Severe cutaneous adverse reactions). Do této skupiny patří také další dva syndromy, které nesou označení DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) a DIHS (Drug induced hypersensitivity syndrome) (1). TEN patří k nejzávažnějším syndromům ze skupiny SCARs a je zatížena vysokou mortalitou kolem 30 % (2). I když se dnes postupem času objevují střípky její patofyziologické povahy, stále v mnohých případech tápeme. Jedná se o polékovou toxoalergickou reakci, ovšem udává se, že v 4–10 % není v anamnéze pacientů s rozvojem TEN zjištěn žádný medikament (3). V rámci patofyziologie dominuje indukce apoptózy v oblasti dermo-epidermální junctce. Při vystupňování apoptózy je patrný jeden z důležitých klinických znaků – Nikolského fenomén (obrázek 1).

Tento syndrom poprvé popsal Alan Lyell, skotský dermatolog, v roce 1956 u 4 pacientů. I když v jeho původním pojednání šlo o dvě dnes již odlišné příčiny rozvoje exfoliativního onemocnění, stafylokokový syndrom opálené kůže a toxickou epidermální nekrolýzu, není po-

**Obrázek 1.** Nikolského fenomén u pacienta s toxickou epidermální nekrolýzou



chyb o tom, že patřil k pionýrům v popisu do té doby neznámého syndromu (4). Proto dnes toxická epidermální nekrolýza nese jeho jméno, Lyellův syndrom. V době, kdy popsal Lyell nové bulózní onemocnění, odborná veřejnost byla již dávno seznámena s tzv. Stevens-Johnsonovým syndromem. Již v roce 1922 si Stevens a Johnson všimli dvou případů dětí s erozivní stomatitidou, febrilií, konjunktivitidou a kožními erupcemi charakteru spíše makul nežli bul (některé obsahovaly i nekrotické centrum) (5).

## Epidemiologie

Výskyt obou syndromů je, nejen v evropské populaci, zcela raritní. Velké studie, které se zabývají epidemiologickou charakteristikou, vykazují incidenci u SJS okolo 4–6 případů/milion obyvatel a rok. Z pohledu výskytu je TEN ještě daleko

vzácnější nežli SJS, jeho incidence se pohybuje okolo 0,5–2 případy/milion obyvatel a rok. Data získaná z Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS), porovnávaná s jednotlivými popáleninovými centry, ukazují, že průměrný výskyt v České republice je v případě SJS 2,64 případů/milion obyvatel a rok a v případě TEN 0,93 případů/milion obyvatel a rok (6). Počet hlášených případů SJS a TEN v jednotlivých letech období 1994–2010 je znázorněn v grafu 1.

## Nejčastější léky v rozvoji TEN nebo SJS

Dnes je známo přes 200 preparátů, které jsou podezřelé z rozvoje SJS nebo TEN, a stále přibývají další. Data z nejrecentnějších prací popisují rozvoj bulózního onemocnění po požití například danazol, telapreviru, dronedaronu,

vemurafenibu, vorikonazolu aj. (7, 8, 9, 10, 11). Naopak u řady preparátů je tento potenciál znám již několik desetiletí. Většinou se kožní projevy začínou manifestovat do 3 týdnů po zahájení terapie, ojediněle se vyskytnou až po 8 týdnech. Nejčastěji zmiňované preparáty v rozvoji SJS nebo TEN jsou znázorněny v tabulce 1.

### Asociace HLA systému a SCARs

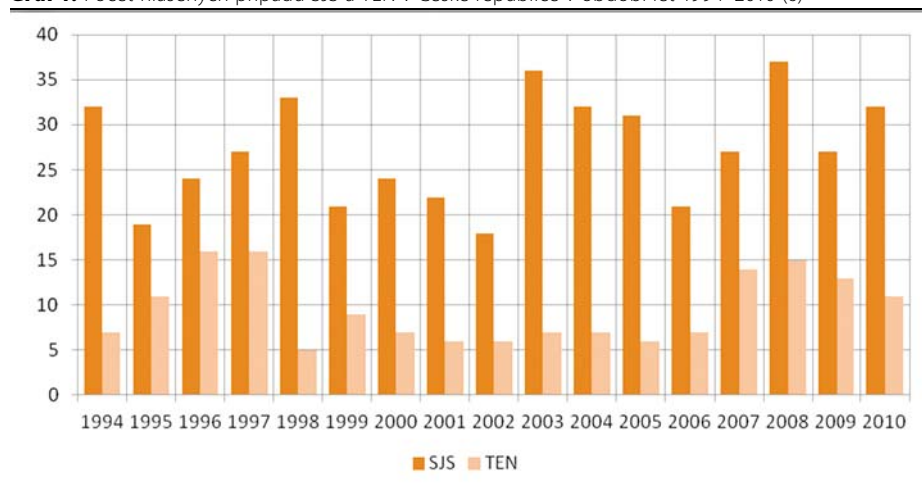
Za posledních deset let došlo k výraznému pokroku z pohledu pochopení samotného mechanismu indukce rozvoje nejen TEN, ale většiny bulózních onemocnění. U řady pacientů, s různým typem SCARs, byla zjištěna pozitivní rodinná anamnéza. Tato skutečnost vedla k hypotéze, že za rozvojem těchto syndromů může stát určitá genetická predispozice (asociace s HLA systémem) (12). Dnes mezi nejlépe prozkoumané preparáty patří antikonvulziva, allopurinol a antiretrovirotika.

### Antikonvulziva (Lamotrigin, Fenytoin, Karbamazepin)

**Karbamazepin** je aromatické antikonvulzivum. Udává se, že během prvních tří měsíců používání dochází k mírnějším kožním reakcím u zhruba 10 % pacientů (spíše makulopapulózní erupce) (13). V souvislosti s karbamazepinem a genetickou podstatou SCARs existují nejrobusťnější data u přítomnosti HLA-B\*15:02 (pouze u pacientů se SJS/TEN) (14). Jedná se o data získaná výhradně z populačních studií v oblasti jihovýchodní Asie (Čína, Vietnam, Kambodža, Thajsko, Indie). Při dalším cíleném zkoumání na přítomnost HLA-B\*15:02 u jiných populací (japonské, korejské nebo evropské) nebyly potvrzeny výsledky z populace jihovýchodní Asie (15). U pacientů těchto národností nebyla pozorována spojitost s rozvojem SJS/TEN a přítomnosti HLA-B\*15:02. Za jedno z možných vysvětlení můžeme považovat samotnou variabilitu přítomnosti této alely na celém světě. Udává se, že alela HLA-B\*15:02 je přítomna v populaci jihovýchodní Asie v 8 % (Čína 10,2 %, Malajsie 8,4 %, Thajsko 8,4 %, Indonésie až 16,7 %), u indické populace byl zjištěn výskyt této alely v 0–6 % v závislosti na samotném regionu (16). V jiných oblastech na světě nepřekračuje výskyt této alely 1 % a např. v Evropě je její výskyt 0,4 % (12).

V roce 2014 byla publikována data srovnávající výskyt HLA-B\*15:02 alely u pacientů užívajících karbamazepin s a bez rozvoje SJS/TEN. Bylo zjištěno, že z 5 pacientů medikujících karbamazepin se SJS/TEN mají přítomnost této alely 2 pacienti, zatímco z 52 pacientů s karbamazepinem, ale bez SJS/TEN, pouze 2 pacienti (40 % vs. 3,8 %). OR

**Graf 1.** Počet hlášených případů SJS a TEN v České republice v období let 1994–2010 (6)



**Tabulka 1.** Nejčastější preparáty, které jsou obviňovány z rozvoje SCARs (ACEI-Inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu, ASA – kyselina acetylsalicylová)

|                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------|
| Allopurinol                                                                    |
| Antibiotika (beta-laktamy, trimethoprim-sulfamethoxazol, makrolidy, chinolony) |
| Antiepileptika                                                                 |
| Kortikosteroidy                                                                |
| Paracetamol, Indometacin, Ibuprofen, ACEI, ASA, Furosemid aj.                  |

**Tabulka 2.** Spojitost mezi HLA-A\*31:01 a SCARs po karbamazepinu (20)

|                                     | Evropa                                         | Asie/Čína                                    |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <b>DRESS přítomen</b>               | 10 pacientů (7 +HLA-A*31:01)<br><b>70 %</b>    | 10 pacientů (5 +HLA-A*31:01)<br><b>50 %</b>  |
| <b>SJS/TEN přítomen</b>             | 20 pacientů (3 +HLA-A*31:01)<br><b>15 %</b>    | 53 pacientů (1 +HLA-A*31:01)<br><b>1,9 %</b> |
| <b>DRESS ani SJS/TEN Nepřítomen</b> | 257 pacientů (10 +HLA-A*31:01)<br><b>3,9 %</b> | 72 pacientů (3 +HLA-A*31:01)<br><b>4,2 %</b> |

16,67; 95 % (1,70–162–96)  $P = 0,0349$  (OR – Odds ratio,  $P = p$  value) (17).

Při dalším cíleném hledání specifických alel důležitých pro rozvoj jednotlivých SCARs byla objevena jiná, HLA-A\*31:01, a to jednak u evropské, ale i japonské populace (18, 19). Dle publikovaných dat je možno říci, že přítomnost této alely může za rozvoj nejrozličnějších SCARs během terapie karbamazepinem (SJS/TEN i DRESS). Výsledky tohoto prvního zjištění byly podrobeny meta-analýze v rámci specifického registru označeného jako RegiSCAR. Z tohoto registru vyplynulo, že HLA-A\*31:01 je silně spojena s karbamazepinem indukovaným DRESS u evropské (OR 57,6; 95 % CI 11,0–340;  $P < 0,001$ ) (CI – confidence interval) i čínské populace (OR 23,0; 95 % CI 4,2–125;  $P < 0,001$ ), ale nebyla potvrzena asociace mezi přítomností této alely a rozvojem SJS/TEN po karbamazepinu (20). Pro přehlednost jsou data získaná z této metaanalýzy znázorněna v tabulce 2. Dle výsledků lze usuzovat, že v případech SJS/TEN byla přítomnost této alely v asijské skupině dokonce „protektivní“

z pohledu rozvoje těchto syndromů (byla zaznamenána vyšší incidence nosičství u pacientů, kteří medikovali karbamazepin a nebyla u nich zaznamenána přítomnost SJS/TEN). Přesto ani tyto výsledky nemusí znamenat, že přítomnost této alely není spojena s rozvojem i jiných SCARs než jen DRESS. Zvláště u SJS/TEN se dnes domníváme, že jde pouze o jakousi pohotovost k rozvoji těchto syndromů a že samotný syndrom musí být vázán na mnohdy i kombinaci několika faktorů (stres, menstruace, infekce apod.)

Další publikace pouze potvrdily výsledky z RegiSCAR registru. Dle publikovaných dat lze dnes říci, že použití detekce přítomnosti alely HLA-A\*31:01 se nedá v evropské ani jiné populaci použít v rámci screeningu pacientů užívajících karbamazepin z pohledu rozvoje SJS/TEN. V rámci testování přítomnosti dalších specifických alel, zejména v asijské populaci, bylo zjištěno, že přítomnost HLA-B\*15:08 (indická populace), HLA-B\*15:11 (korejská populace) a HLA-B\*15:18 (japonská populace) může vést k indukci různých SCARs způsobených užíváním

karbamazepinu (12, 21, 22). Důvodem může být jejich vysoký stupeň aminokyselinové homologie právě s HLA-B\*15:02 (23).

V rámci výše zmíněných dat reagovaly světové regulační a kontrolní orgány (FDA – Food and Drug Administration) doporučením před začátkem terapie karbamazepinem u Asiátů vyšetřit právě přítomnost alely HLA-B\*15:02 v rámci primární prevence rozvoje SCARs. Na druhou stranu Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) vydalo doporučení směřující k pacientům, kteří již užívají karbamazepin a jsou zároveň nosiči alely HLA-B\*15:02. Pokud terapie trvala déle než 3 měsíce a nedošlo k zaznamenání žádné SCARs, může být karbamazepin dále s opatrností medikován (24).

V případě dalších antikonvulziv, jako jsou fenytoin a lamotrigin, je situace komplikovanější skutečností, že doposud chybí data z robustních studií. V případě fenytoinu, a zejména lamotriginu jde pouze o jednotky pacientů. Navíc všechna data pochází opět z jihovýchodní Asie, kde je incidence nosičů alely HLA-B\*15:02 vysoká. Dá se tedy předpokládat, že její přítomnost může být spojená i s rozvojem SJS/TEN u pacientů užívajících fenytoin a lamotrigin? V roce 2013 odpublikovali Cheung a kol. data čínské populace, která se zabývá spojitostí přítomnosti HLA-B\*15:02 a rozvojem SJS/TEN i u jiných aromatických antiepileptik (25). Z výsledků této studie je patrná velmi silná asociace přítomnosti HLA-B\*15:02 a medikace fenytoinu v rozvoji SJS/TEN (OR 4,26; 95 % CI 1,93–9,93;  $P < 0,001$ ). V případě lamotriginu již spojitost nebyla tak výrazná (OR 3,59; 95 % CI 1,15–11,22;  $P < 0,03$ ). I když u ani jednoho z antiepileptik není závislost na přítomnosti alely HLA-B\*15:02 tak výrazná jako v případě karbamazepinu, přesto i v indikaci fenytoinu vydala FDA doporučení, které u nosičů právě této alely doporučuje důrazně zvážit vyhnutí se fenytoinu jako alternativě za karbamazepin. V souvislosti s potenciálním rizikem rozvoje SJS/TEN po medikaci lamotriginu je nutno zmínit také práci Parka a kol. V jejich souboru bylo sice pouze 5 pacientů se SJS/TEN po lamotriginu, ale tři z nich byli nosiči alely HLA-B\*44:03 (26).

Fricke-Galindo a kol. publikovali v roce 2014 výsledky studie asociace HLA alel a antiepileptik v mexické populaci (27). Celkem bylo do studie zařazeno 21 pacientů, u kterých došlo po podání karbamazepinu, fenytoinu nebo lamotriginu k rozvoji SCARs, 31, kteří tolerovali antiepileptika, a 225 zdravých dobrovolníků. Výskyt HLA-C\*08:01 alely u skupiny s fenytoinem a SCARs byl daleko větší než u skupiny pacientů, kteří fenytoin tolerovali ( $p = 0,0179$ ),

**Tabulka 3.** Spojitost užívání allopurinolu a nosičství alely HLA-B\*58:01 na rozvoji SCARs (33)

|                                   | Allopurinol + SCARs + | Allopurinol + SCARs - | Allopurinol - SCARs - |
|-----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <b>N (pozitivita HLA-B*58:01)</b> | 16/25 (64%)           | 1/23 (4,3%)           | 63/3200 (1,96%)       |
| <b>OR</b>                         |                       | 39,11                 | 88,52                 |
| <b>95 % CI</b>                    |                       | 4,49–340,51           | 37,69–207,92          |

nebo v populaci zdravých dobrovolníků ( $p < 0,0001$ ). V průběhu této studie bylo také zjištěno, že HLA-A\*02:01:01, HLA-B\*35:01:01, HLA-C\*04:01:01 se častěji vyskytují u pacientů, u kterých došlo k SCARs po lamotriginu v porovnání s pacienty, kteří lamotrigin tolerovali ( $p = 0,0048$ ). Rozdíl byl ještě daleko vyšší v porovnání se zdravou populací ( $p < 0,0001$ ).

### Allourinol

Allopurinol je preparát, který je celosvětově velmi rozšířen. WHO ho zařadilo do seznamu esenciálních medikamentů, které by měly být celosvětově dostupné v základní péči. Jedná se izomer hypoxantinu, který inhibuje xantinoxidázu a používá se jako antiurikum. V souvislosti s užíváním allopurinolu je výskyt SCARs udáván mezi 2–3 %, výskyt závažných kožních reakcí, které mohou skončit i fatálně, okolo 0,4 % (28). Nejčastěji v souvislosti se SCARs indukovanými allopurinolem je zmiňována přítomnost alely HLA-B\*58:01. Poprvé byla tato asociace zjištěna u populace Tchaj-wanu. Z dat získaných z této studie zjišťujeme 100% (51/51) přítomnost HLA-B\*58:01u pacientů se SCARs užívajících allopurinol, zatímco u populace tolerantní k rozvoji SCARs po allopurinolu byl HLA-B\*58:01 20/153, tedy 15 % (29). Otázkou následně bylo, jak jsou na tom ostatní populace. U čínské populace byla zjištěna velmi silná asociace mezi přítomností této alely a rozvojem SCARs. U studií z jiných zemí Asie a Austrálie není zaznamenána tak silná spojitost (30). V Japonsku byla zjištěna souvislost pouze mezi 36–40 % (31). Evropská data ukazují podobnou souvislost jako data z Austrálie, kdy z 31 pacientů s SJS/TEN byla zjištěna přítomnost HLA-B\*58:01 u 19 pacientů, tj. 61 % (32). V práci Goncala a kol. sledovali výskyt SCARs u portugalské populace, do svého sledování zařadili 25 pacientů (14 žen) ve věku 29 až 93 let (33). Většina z pacientů měla několik léků v chronické medikaci, nicméně allopurinol byl u nich před rozvojem SCARs zařazen de novo (k rozvoji SCARs od začátku terapie allopurinolem bylo 8 týdnů). U 19 pacientů byly zaznamenány symptomy svědčící pro DRESS (horečka, eosinofilie, abnormální funkce ledvin a jater, generalizovaný exantém

a otok obličeje). U zbývajících 6 pacientů byl diagnostikován SJS/TEN. Z celkového počtu 25 pacientů medikujících recentně allopurinol byla nalezena pozitivita pro HLA-B\*58:01 u 16 pacientů (64 %). V této studii byly srovnávány tři větve (allopurinol medikující se SCARs, allopurinol medikující bez SCARs a normální populace). Výsledky jsou znázorněny v tabulce 3.

Již v roce 2011 byl publikován na téma asociace HLA-B\*58:01 a rozvoje SJS/TEN u pacientů medikujících allopurinol přehledový článek s relativně robustními daty (30). Celkem byly v databázi nalezeny 4 studie zahrnující pacienty medikující allopurinol se dvěma větvemi – se a bez SJS/TEN (Bylo takto identifikováno 55 pacientů se SJS/TEN), a 5 studií, kde byly proti sobě postaveny skupiny pacientů se SJS/TEN po užívání allopurinolu a jako kontrola normální populace nemedikující allopurinol (69 pacientů se SJS/TEN) (29, 31, 32, 34, 35). Kumulativně u 50 ze 69 pacientů, u kterých došlo k rozvoji SJS/TEN po požití allopurinolu, bylo zjištěno nosičství HLA-B\*58:01. Zatímco výskyt této alely v populaci byl pouze u 171 z 3 378 zdravých dobrovolníků. Z těchto studií byla pouze práce autorů Lonjou a kol. z Evropy. Zbývajících počet pacientů a zdravých dobrovolníků byl opět z Asie.

I díky výše zmíněným zjištěním doporučuje nejen u asijské populace FDA používat alternativu u HLA-B\*58:01 pozitivitu v případě zvažování podání allopurinolu. Zde vnímám zásadní rozdíl proti primárnímu genetickému screeningu u antikonvulziv (primárně zaměřené pouze na asijskou populaci).

### Antiretrovirotika (Nevirapin, Abacavir)

U antiretrovirotik je situace poměrně složitá. Je již dnes všeobecně známo, že HIV pozitivní pacienti mají vyšší výskyt rozvoje SJS/TEN, než je tomu u zdravé populace. Za touto skutečností stojí dva důležité body, první z nich je samotná infekce, druhý je častá nutnost antibiotické nebo chemoterapeutické léčby. Zejména velmi frekventní je použití trimetoprim-sulfamethoxazolu u pacientů, kteří mají pneumocystovou pneumonii. Možná právě proto je toto chemoterapeutikum nejčastějším antimikrobiálním preparátem, který může za

rozvoj SJS/TEN. Proto je mnohdy velmi složité určit, jestli za rozvoj SJS/TEN může samotné antiretrovirovou nebo virová infekce, ev. kombinace obou příčin. Přesto existují dva preparáty ze skupiny antiretrovirotik, které mohou iniciovat rozvoj SJS/TEN na podkladě jisté genetické predispozice. Jsou jimi nevirapin a abacavir. Je jasné, že pokud v předešlých skupinách byl základním problémem nedostatek robustních dat, tak v tomto případě bude situace ještě horší. Existují studie, které poukazují na zvýšenou četnost HLA-B\*35:05 u pacientů, u kterých byl zaznamenán exantém po podání nevirapinu (36). Jednalo se opět o studii z Thajska. Již v roce 2006 byla publikována také práce z Evropy, kdy na populaci HIV pozitivních pacientů ze Sardinie byla zjištěna spojitost s DRESS po podání nevirapinu a pozitivitou v nosičství HLA-B\*14:02 (37). Nicméně dodnes nejsou k dispozici spolehlivá data, která by ukázala na silnou asociaci ve výskytu některé z alel HLA systému a SCARs u pacientů užívající nevirapin.

V souvislosti s použitím abacaviru byl pozorován podobný syndrom, jako je DRESS, přesto se v drobnostech odlišoval. Tento stav byl pojmenován Abacavir Hypersensitivity Syndrom (ABC HSS), který je rovněž doprovázen různě rozsáhlým exantémem (38). Základní odlišnosti od DRESSu byly zejména gastrointestinální potíže (zvracení a průjem). Další zajímavostí je také skutečnost, že se stav kompletně upraví během několika dní po vysazení abacaviru pouze s podpůrnou terapií. Studie ukazující, že ABC HSS má silnou spojitost s přítomností HLA-B\*57:01, byla publikována již před více než 10 lety (39, 40). Další zajímavosti v souvislosti se SCARs po požití abacaviru je, že studie většinou pocházejí od pacientů z geograficky vzdálených částí světa, přesto s historickými vazbami (australská a britská populace).

## Závěr

Z prezentovaných dat vyplývá, že se postupně poodkrývá skutečnost, že za řadou SCARs může být genetický podklad. V mnohých případech již tyto základní genetické poznatky vedou k jednoznačným závěrům pro klinickou praxi a primární prevenci rozvoje SCARs. Bohužel zatím žádná data z České republiky, která by mohla být srovnávána s evropskou nebo asijskou populací, nebyla dosud prezentována, přesto se sílí imigrací budeme možná v následujících letech konfrontováni s primárním genetickým screeningem u vybraných medikamentů i my.

## Literatura

1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear H, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Archives of Dermatology*. 1993; 129(1): 92–96.
2. Mahar PD, Wasiak J, Hii B, Cleland H, Watters DA, Gin D, Spinks AB. A systematic review of the management and outcome of toxic epidermal necrolysis treated in burns centres. *Burns*. 2014; 40(7): 1245–1254. doi: 10.1016/j.burns.2014.02.006.
3. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994; 331(19): 1272–1285.
4. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*. 1956; 68(11): 355–361.
5. Ward KE, Archambault R, Mersfelder TL, Archambault, Mersfelder. „Severe adverse skin reactions to nonsteroidal antiinflammatory drugs: A review of the literature“. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2010; 67(3): 206–213. doi: 10.2146/ajhp080603.
6. Lipový B, Kłosová H, Tokarik M, Kempný T, Chaloupková Z, Štětínský J, Brychta P, Brož L, Němečková Crkvenjaš Z. Severe bullous diseases in the Czech Republic. *Epidemiology Reports* 2014; 2: 5. doi: 10.7243/2054-9911-2-5.
7. Koh W, Tay Y, Koh M. Danazol-induced Stevens-Johnson syndrome in a patient with systemic lupus erythematosus. *Dermatol Online J*. 2015; 21(1). pii: 13030/qt24v513b9.
8. Shuster M, Do D, Nambudiri V. Severe cutaneous adverse reaction to telaprevir. *Dermatol Online J*. 2015; 21(1). pii: 13030/qt2zq8z9zt.
9. Gecks T, Prochnau D, Franz M, Jung C, Kühnert H, Schliemann S, Figulla HR. Toxic Epidermal Necrolysis During Dronedrone Treatment: First Report of a Severe Serious Adverse Event Of A New Antiarrhythmic Drug. *Cardiovasc Toxicol*. 2015 Jan 15. [Epub ahead of print].
10. Jeudy G, Dalac-Rat S, Bonniaud B, Hervieu A, Petrella T, Collet E, Vabres P. Successful switch to dabrafenib after vemurafenib-induced toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2014 Nov 10. doi: 10.1111/bjd.13522. [Epub ahead of print].
11. Gomulka J, Wilson BD, Joyce JC. Toxic epidermal necrolysis due to voriconazole: case report and review. *Dermatol Online J*. 2014; 20(9). pii: 13030/qt2pt32578.
12. Cheng CY, Su SC, Chen CH, Chen WL, Deng ST, Chung WH. HLA associations and clinical implications in T-cell mediated drug hypersensitivity reactions: an updated review. *J Immunol Res*. 2014; 2014: 565320. doi: 10.1155/2014/565320.
13. Leckband SG, Kelsoe JR, Dunnenberger HM, George AL Jr, Tran E, Berger R, Müller DJ, Whirl-Carrillo M, Caudle KE, Pirmohamed M; Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for HLA-B genotype and carbamazepine dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 94(3): 324–328. doi: 10.1038/clpt.2013.103.
14. Wang Q, Zhou JQ, Zhou LM, Chen ZY, Fang ZY, Chen SD, Yang LB, Cai XD, Dai QL, Hong H, Wang HX. Association between HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions in Han people of southern China mainland. *Seizure*. 2011; 20(6): 446–448. doi: 10.1016/j.seizure.2011.02.003.
15. Locharekul N, Shotelersuk V, Hirankarn N. Pharmacogenetic screening of carbamazepine-induced severe cutaneous allergic reactions. *J Clin Neurosci*. 2011; 18(10): 1289–1294. doi: 10.1016/j.jocn.2010.12.054.
16. Gonzalez-Galarza FF, Christmas S, Middleton D, Jones AR. Allele frequency net: a database and online repository for immune gene frequencies in worldwide populations. *Nucleic Acids Res*. 2011 Jan; 39 (Database issue): D913–919. doi: 10.1093/nar/gkq1128.
17. Khor AH, Lim KS, Tan CT, Wong SM, Ng CC. HLA-B\*15:02 association with carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in an Indian population: a pooled-data analysis and meta-analysis. *Epilepsia*. 2014 Nov; 55 (11): e120–124. doi: 10.1111/epi.12802.
18. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, Sills GJ, Marson T, Jia X, de Bakker PI, Chinthapalli K, Molokhia M, Johnson MR, O'Connor GD, Chaila E, Alhusaini S, Shianna KV, Radtke RA, Heinen EL, Walley N, Pandolfo M, Pichler W, Park BK, Depondt C, Sisodiya SM, Goldstein DB, Deloukas P, Delanty N, Cavalleri GL, Pirmohamed M. HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011; 364(12): 1134–1143. doi: 10.1056/NEJMoa1013297.
19. Ozeki T, Mushioka T, Yowang A, Takahashi A, Kubo M, Shirakata Y, Ikezawa Z, Iijima M, Shiohara T, Hashimoto K, Kamatani N, Nakamura Y. Genome-wide association study identifies HLA-A\*3101 allele as a genetic risk factor for carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions in Japanese population. *Hum Mol Genet*. 2011; 20(5): 1034–1041. doi: 10.1093/hmg/ddq537.
20. Genin E, Chen DP, Hung SI, Sekula P, Schumacher M, Chang PY, Tsai SH, Wu TL, Bellón T, Tamouza R, Fortier C, Toubert A, Charron D, Hovnanian A, Wolkenstein P, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC. HLA-A\*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2014; 14(3): 281–288. doi: 10.1038/tpj.2013.40.
21. Kim SH, Lee KW, Song WJ, Kim SH, Jee YK, Lee SM, Kang HR, Park HW, Cho SH, Park SH, Min KU, Chang YS; Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. Carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions and HLA genotypes in Koreans. *Epilepsy Res*. 2011; 97(1–2): 190–197. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2011.08.010.
22. Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; JSAR research group. HLA-B\*1511 is a risk factor for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Japanese patients. *Epilepsia*. 2010 Dec; 51 (12): 2461–2465. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02766.x.
23. Wei CY, Chung WH, Huang HW, Chen YT, Hung SI. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2012; 129(6): 1562–9.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2011.12.990.
24. Amstutz U, Shear NH, Rieder MJ, Hwang S, Fung V, Nakamura H, Connolly MB, Ito S, Carleton BC; CPNDS clinical recommendation group. Recommendations for HLA-B\*15:02 and HLA-A\*31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 496–506. doi: 10.1111/epi.12564.
25. Cheung YK, Cheng SH, Chan EJ, Lo SV, Ng MH, Kwan P. HLA-B alleles associated with severe cutaneous reactions to antiepileptic drugs in Han Chinese. *Epilepsia*. 2013; 54(7): 1307–1314. doi: 10.1111/epi.12217.
26. Park HJ, Kim SR, Leem DW, Moon IJ, Koh BS, Park KH, Park JW, Lee JH. Clinical features of and genetic predisposition to drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a single Korean tertiary institution patients-investigating the relation between the HLA-B\*4403 allele and lamotrigine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015; 71(1): 35–41. doi: 10.1007/s00228-014-1764-0.
27. Fricke-Galindo I, Martínez-Juárez IE, Monroy-Jaramillo N, Jung-Cook H, Falfán-Valencia R, Ortega-Vázquez A, Alonso-Vilatela ME, López-López M. HLA-A\*02:01:01/-B\*35:01:01/-C\*04:01:01 haplotype associated with lamotrigine-induced maculopapular exanthema in Mexican Mestizo patients. *Pharmacogenomics*. 2014; 15(15): 1881–1891. doi: 10.2217/pgs.14.135.
28. Hershfield MS, Callaghan JT, Tassaneeyakul W, Mushioka T, Thorn CF, Klein TE, Lee MT. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for human leukocyte antigen-B genotype and allopurinol dosing. *Clin Pharmacol Ther*. 2013; 93(2): 153–158. doi: 10.1038/clpt.2012.209.
29. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, Chen MJ, Lai PC, Wu MS,

Chu CY, Wang KH, Chen CH, Fann CS, Wu JY, Chen YT. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(11): 4134–4139.

**30.** Somkruea R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B\*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2011; 12: 118. doi: 10.1186/1471-2350-12-118.

**31.** Kaniwa N, Saito Y, Aihara M, Matsunaga K, Tohkin M, Kurose K, Sawada J, Furuya H, Takahashi Y, Muramatsu M, Kinoshita S, Abe M, Ikeda H, Kashiwagi M, Song Y, Ueta M, Sotozono C, Ikezawa Z, Hasegawa R; JSAR research group. HLA-B locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pharmacogenomics*. 2008; 9(11): 1617–1622. doi: 10.2217/14622416.9.11.1617.

**32.** Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, Naldi L, Bouwes-Bavinck JN, Sidoroff A, de Toma C, Schumacher M, Roujeau JC, Hovnanian A, Mockenhaupt M; RegiSCAR study group. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18(2): 99–107. doi: 10.1097/FPC.0b013e3282f3ef9c.

**33.** Gonçalves M, Coutinho I, Teixeira V, Gameiro AR, Brites MM, Nunes R, Martinho A. HLA-B\*58:01 is a risk factor for allopurinol-induced DRESS and Stevens-Johnson syndrome/toxic

epidermal necrolysis in a Portuguese population. *Br J Dermatol*. 2013; 169(3): 660–5. doi: 10.1111/bjd.12389.

**34.** Jung JW, Song WJ, Kim YS, Joo KW, Lee KW, Kim SH, Park HW, Chang YS, Cho SH, Min KU, Kang HR. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(11): 3567–3572. doi: 10.1093/ndt/gfr060.

**35.** Kang HR, Jee YK, Kim YS, Lee CH, Jung JW, Kim SH, Park HW, Chang YS, Jang IJ, Cho SH, Min KU, Kim SH, Lee KW; Adverse Drug Reaction Research Group in Korea. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(5): 303–307. doi: 10.1097/FPC.0b013e32834282b8.

**36.** Chantarangsue S, Mushiroda T, Mahasirimongkol S, Kiertiburanakul S, Sungkanuparph S, Manosuthi W, Tantisirawat W, Charoenyingwattana A, Sura T, Chantratita W, Nakamura Y. HLA-B\*3505 allele is a strong predictor for nevirapine-induced skin adverse drug reactions in HIV-infected Thai patients. *Pharmacogenet Genomics*. 2009; 19(2): 139–146. doi: 10.1097/FPC.0b013e32831d0faf.

**37.** Ciccacci C, Di Fusco D, Marazzi MC, Zimba I, Erba F, Novelli G, Palombi L, Borgiani P, Liotta G. Association between CYP2B6 polymorphisms and Nevirapine-induced SJS/TEN: a pharmacogenetics study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(11): 1909–1916. doi: 10.1007/s00228-013-1549-x.

**38.** Shapiro M, Ward KM, Stern JJ. A near-fatal hypersensitivity reaction to abacavir: case report and literature review. *AIDS Read*. 2001; 11(4): 222–226.

**39.** Hetherington S, Hughes AR, Mosteller M, Shortino D, Baker KL, Spreen W, Lai E, Davies K, Handley A, Dow DJ, Flinn ME, Stocum M, Bowman C, Thurmond LM, Roses AD. Genetic variations in HLA-B region and hypersensitivity reactions to abacavir. *Lancet*. 2002; 359(9312): 1121–1122.

**40.** Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin AM, Moore C, Sayer D, Castley A, Mamotte C, Maxwell D, James I, Christiansen FT. Association between presence of HLA-B\*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet*. 2002; 359(9308): 727–732.

Článek přijat redakcí: 17. 2. 2015

Článek přijat k publikaci: 4. 5. 2015

---

**MUDr. Břetislav Lipový, Ph.D.**

*Klinika popálenin a rekonstrukční chirurgie*

*FN LF a MU Brno*

*Jihlavská 20, 625 00 Brno*

*blipovsky@fnbrno.cz*

---