

# Současný pohled na podávání intravenózních imunoglobulinů u pacientů s toxickou epidermální nekrolýzou

Břetislav Lipový<sup>1,2</sup>, Petra Bořilová Linhartová<sup>2,3,4,5,6</sup>

<sup>1</sup>Klinika popálenin a plastické chirurgie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita a Fakultní nemocnice, Brno

<sup>2</sup>Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>3</sup>Ústav lékařské genetiky, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita, Brno

<sup>4</sup>Stomatologická klinika, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita a Fakultní nemocnice u sv. Anny, Brno

<sup>5</sup>Klinika ústní, čelistní a obličejové chirurgie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita a Fakultní nemocnice, Brno

<sup>6</sup>Ústav molekulární farmacie, Farmaceutická fakulta, Masarykova univerzita, Brno

Toxická epidermální nekrolýza je vzácné, život ohrožující onemocnění, které se dominantně manifestuje v oblasti kůže, ale velmi často dochází také k poškození sliznic. Základem klinické symptomatologie je patofyziologický proces, který způsobuje masivní apoptózu keratinocytů dominantně v oblasti dermo-epidermální junkce. Ta má za následek tvorbu buly a následné odlučování prakticky celé epidermis s expozicí dermis. Přesto, že doposud pravděpodobně nebyla objasněna komplexní patofyziologická podstata tohoto onemocnění, za dominantní dráhu vedoucí k výše popsanému stavu je považována interakce na úrovni Fas ligandu a Fas receptoru. Intravenózní imunoglobuliny patří mezi velmi potentní blokátory této vazby, a tedy také následné transmise signálu indukujícího apoptózu keratinocytů. V přehledové práci se pokusíme objasnit důvody, proč samotná terapie intravenózními imunoglobuliny nemusí být vždy úspěšná.

**Klíčová slova:** toxická epidermální nekrolýza, terapie, intravenózní imunoglobuliny, apoptóza, letalita.

## The present perspective on the administration of intravenous immunoglobulins in patients with toxic epidermal necrolysis

Toxic epidermal necrolysis is a rare life-threatening disease dominantly manifesting on the skin but frequently affecting mucosa as well. The clinical symptomatology results from a pathophysiological process causing massive apoptosis of keratinocytes, dominantly those in the dermal-epidermal junction. This, in turn, leads to a formation of a bulla and a separation of practically the entire epidermis, exposing the dermis. Although the complex pathophysiological background of this disorder has not been fully clarified yet, the interaction at the level of the Fas ligand and Fas receptor is considered the dominant pathway leading to this condition. Intravenous immunoglobulins are among the most potent inhibitors of that bond and, in effect, of the subsequent transmission of the signal inducing the keratinocyte apoptosis. The presented review aims to clarify the reasons why the intravenous immunoglobulin therapy may sometimes fail.

**Key words:** toxic epidermal necrolysis, therapy, intravenous immunoglobulins, apoptosis, lethality.

## Úvod

Toxická epidermální nekrolýza (TEN) je vzácné, život ohrožující onemocnění dominantně se manifestující v oblasti kůže a sliznic (1). Jedná

se o toxoalergickou reakci na přítomnost cizího antigenu, nejčastěji léku. Vzniká na podkladě hypersenzitivní reakce IV. typu (DTH, Delayed Type of Hypersensitivity) (2). Konkrétně se jedná

o IVc podtyp (dominantně mediovaný cytotoxickými T-lymfocyty). K rozvoji typické klinické symptomatologie dochází v průběhu několika dní po indukci imunitního systému antigenem.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: doc. RNDr. Petra Bořilová Linhartová, Ph.D., [peta.linhartova@gmail.com](mailto:peta.linhartova@gmail.com)  
Ústav patologické fyziologie, Lékařská fakulta, Masarykova univerzita  
Kamenice 5, 62500 Brno

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2020; 34(3): 135–141  
Článek přijat redakcí: 20. 5. 2020  
Článek přijat k publikaci: 21. 9. 2020

Jde o onemocnění, jehož incidence se podle řady epidemiologických studií pohybuje kolem 0,5-1,0 případů na milion obyvatel za rok a přímo úměrně stoupá s věkem pacientů (3, 4). Starší pacienti užívají oproti mladší populaci více léků, pravděpodobnost rozvoje tohoto syndromu se i proto v této věkové skupině zvyšuje. Vyšší incidence TEN je zaznamenána také u HIV pozitivních pacientů (5). Z dosud nejasného důvodu bývají TEN častěji postiženy ženy.

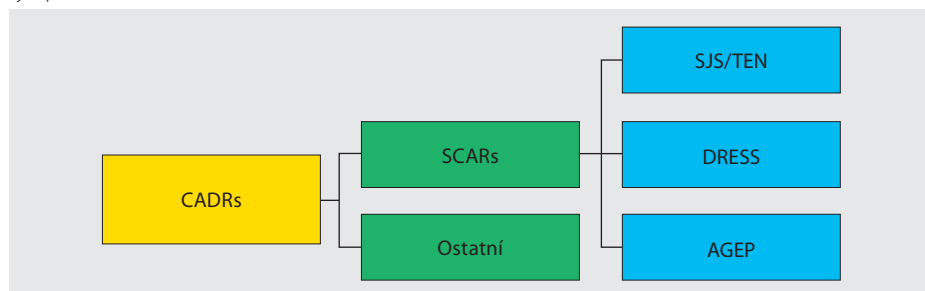
I když od popisu prvního případu TEN uplynulo již více než 60 let, stále nenacházíme spolehlivý terapeutický přístup k těmto pacientům. Výsledkem je neuspokojivě vysoká letalita pacientů s TEN (30 až 60 %), která se za celou dobu zásadním způsobem nezměnila. Došlo ovšem ke změně v příčinách úmrtí. Dříve pacienti umírali na progresi základního onemocnění, dnes umírají zejména na infekční komplikace vyplývající z charakteru terapie TEN. V terapii dominuje podávání imunosupresivních preparátů, a proto nepřekvapí výskyt širokého spektra potenciálně patogenních mikroorganismů (např. oportunní patogeny), které způsobují u těchto pacientů infekce v různých kompartmentech (6).

Existuje celá řada klasifikačních schémat TEN, která vychází z různých parametrů hodnocení, přesto jedno z nejuniverzálnějších bylo vytvořeno již v průběhu 90. let minulého století a je plně aplikovatelné i v dnešní době (obr. 1). Definuje skupinu závažných kožních vedlejších reakcí tzv. pryč (SCARs, Severe Cutaneous Adverse Reactions) jako podskupinu tzv. CADRs (Cutaneous Adverse Drug Reactions) (7, 8). Pro všechny zástupce ve skupině SCARs jsou typické tři znaky: 1) závažnost (vysoká letalita), 2) obtížná predikovatelnost, 3) frekventní asociace s užíváním léků. Zástupci skupiny SCARs jsou Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), TEN, dále onemocnění označované jako DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) a AGEF (Acute Generalized Exanthematous Pustulosis).

## Klinická manifestace

Základní klinickou manifestací je rozvoj kožní exfoliace, která je způsobena apoptózou dominantně lokalizovanou v oblasti dermo-epidermální junkce. Apoptotické keratinocyty je možno zaznamenat postupně také v dalších částech epidermis. Pro samotnou diagnózu TEN je nezbytné, aby rozsah exfoliace byl minimálně v rozsahu 30 % TBSA (Total Body Surface Area)

**Obr. 1.** Jedno z respektovaných klasifikačních schémat závažných bulózních onemocnění (CARDs – Cutaneous Adverse Drug Reactions, SCARs – Severe Cutaneous Adverse Reactions, SJS – Stevens-Johnsonův Syndrom, TEN – Toxická epidermální nekrolýza, DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, AGEF – Acute Generalized Exanthematous Pustulosis) (7)



**Obr. 2.** Proces exfoliace při amplifikační fázi na pravé ruce s expozicí dermo-epidermální junkce spolu s postižením kožních adnex (foto archiv autora, publikováno se souhlasem pacienta)



**Tab. 1.** Vybrané stavy léčené pomocí intravenózních imunoglobulinů (26, 27)

Dermatologické indikace	Nedermatologické indikace
Toxická epidermální nekrolýza	Guillain-Barré syndrom
Chronická spontánní urtikarie	Syndrom toxického šoku
Dermatomyozitida a polymyozitida	Myasthenia gravis
Atopická dermatitida	Autoimunitní uveitida
Erythemamultiforme	Kawasaki syndrom
Systémový lupus erythematosus	Transplantace kostní dřeně
	Hemofilie
	Hemolytická anemie
	Primární a sekundární humorální imunodeficiency

(9, 10). Pokud je tento rozsah v rozmezí 10–30 %, jedná se o tzv. překryvný syndrom (overlap TEN). V případě, kdy je rozsah exfoliace do 10 %, jde o SJS. Tato skutečnost je velmi důležitá z pohledu prognózy pacienta. Velmi často jsou u těchto pacientů postiženy také sliznice. Jedná se jeden z velmi důležitých znaků v rámci diferenciální diagnózy mezi výše zmíněnými syndromy a např. stafylokokovým syndromem opažené kůže (SSSS, Staphylococcal Scalded Skin Syndrome), u kterého sliznice postiženy nikdy nejsou (11).

Primárně všechny kožní afekce, které vznikají v průběhu tohoto onemocnění, mají vždy poten-

ciál ke spontánní re-epitelizaci. Nicméně je nutno také poznamenat, že tento potenciál mohou velmi rychle ztratit, zejména z důvodů, které způsobují tzv. konverzi rány (změna charakteru rány se ztrátou schopnosti spontánní reepitelizace). V tomto případě se dramaticky mění samotná prognóza pacienta, protože v případě prohloubení úrovně postižení existuje pouze jedna možnost definitivního uzávěru původní exfoliované plochy, a tou je autotransplantace dermo-epidermálním štěpem. Klíčovým faktorem, který ovlivňuje pravděpodobnost konverze rány je přítomnost infekce (lokální i systémové). Vzhledem k chybějícímu kožnímu

krytu je lokální bariéra kompromitována, což klade důraz na precizně vedený wound-management. Bezprostředně po exfoliaci je v lůžku rány zaznamenán proces, který byl popsán i u jiných kožních defektů a je označován jako tzv. „race for the surface“ (12). Takto exfoliovaná plocha je sterilní, nicméně velmi rychle se kontaminuje/kolonizuje celou řadou potenciálně patogenních mikroorganismů. Vzhledem k tomu, že generační poločas prokaryontních organismů je kratší, přerůstají v oblasti exfoliované plochy a zamezují tak správnému fázovému posunu v hojení rány, v tomto případě proliferaci a diferenciaci keratinocytů. S nárůstem rozsahu kožní exfoliace narůstá také pravděpodobnost infekčních komplikací a potenciálně i konverze rány. Proto je precizní mikrobiologická surveillance v nejrůznějších kompartmentech naprosto stěžejním úkonem prováděným u těchto pacientů (13). Jednotlivé ukázky klinické manifestace pacientů s TEN jsou znázorněny na obr. 2 a 3.

## Patofyziologie TEN

Patofyziologie tohoto onemocnění je velmi komplikovaná, a nutno také dodat, stále ne zcela objasněná. Proto se v rámci následujícího textu zabýváme pouze tou částí patofyziologie TEN, která je relevantní z pohledu možné terapie intravenózními imunoglobuliny (IVIg).

Základním patofyziologickým podkladem pro toto onemocnění je indukce masivní apoptózy keratinocytů. V této souvislosti byly popsány dva systémy podílející se na rozvoji apoptózy – kaspázový a nekaspázový (14). Pro kaspázový systém apoptózy je charakteristická dráha, jež primárně aktivuje iniciační kaspázu (kaspáza 8) a následně jsou aktivovány vlastní, efektorové kaspázy (kaspáza 3, kaspáza 6 aj.) (15). Samotný kaspázový systém se spouští u pacientů s TEN buď vazbou specifického ligandu (FasL, CD95L) na receptor (FasR, nebo také CD95R, APO-1, TNFRSF6) nebo vazbou TNF $\alpha$  na specifický receptor (TNFR1, Tumor Necrosis Factor Receptor 1) (16, 17).

## Vazba Fas ligandu na Fas receptor jako induktor a efektor apoptózy u pacientů s TEN

FasR je transmembránový protein typu I z rodiny TNF receptorů (18). Je exprimován na povrchu různých buněčných populací (mj. T-lymfocyty, keratinocyty) (19). Samotný receptor se skládá ze tří částí: extracelulární,

**Obr. 3.** Proces exfoliace při amplifikační fázi v oblasti zad a hýždí s expozicí dermo-epidermální junkce (foto archiv autora, publikováno se souhlasem pacienta)



**Tab. 2.** Nežádoucí účinky asociované s terapií intravenózními imunoglobuliny (31, 32)

Okamžité nežádoucí účinky	Pozdní nežádoucí účinky
Bolest hlavy	Migréna
Nauzea a zvracení	Aseptická meningitida
Průjem	Akutní renální selhání
Myalgie a artralgie	Hematologické komplikace
Hemolytická anemie	
Leukopenie, neutropenie, monocytopenie	
Zvýšená teplota, horečka	Plicní komplikace
(TRALI, Transfusion Related Acute Lung Injury)	
(ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome)	
Bolest na hrudi	Tromboembolické komplikace
(Arteriální a venózní trombóza)	
Anafylaktická reakce	Infarkt myokardu
Tachykardie a hypotenze	Hepatální dysfunkce
Kožní vyrážka	

transmembránové a intracelulární (cytosolické). Pro tento receptor existuje specifický ligand FasL (20). Jde o transmembránový protein typu II z rodiny TNF cytokinů, jedná se o biologický aktivní homotrimer. Na rozdíl od FasR je exprese FasL daleko přísněji kontrolována. FasL se vyskytuje na povrchu zralých Th lymfocytů (CD4+ T lymfocytů, pomocné T lymfocyty), na povrchu Tc lymfocytů (CD8+ T lymfocytů, cytotoxické T lymfocyty) se vyskytuje pouze v případě jejich aktivace. Vazba FasL na FasR se u pacientů s TEN uplatňuje jako jeden z nejdůležitějších patofyziologických pochodů ve vnější dráze aktivace kaspázového apoptotického mechanismu. Po aktivaci FasR se začne v intracelulárním prostoru postupně skládat komplex, který nese označení DISC (Death-Inducing Signaling Complex) a iniciuje proteolytickou kaspázovou aktivitu (21). Samotný DISC je multiproteinový komplex obsahující Death Receptor (DR), Fas-

-Associated protein with Death Domain (FADD, také označován jako MORT1) a prokaspázu, resp. iniciační kaspázu 8 (22).

I když je FasL exprimován na povrchu Th lymfocytů a také na aktivovaných Tc lymfocytech, základní interakcí, která je patofyziologickým podkladem TEN, se zdá být vazba FasL exprimovaných na povrchu keratinocytů (po mnohočetné stimulaci) na specifické vazebné místo FasR opět na keratinocytech (obr. 4). Tento patofyziologický proces, resp. FasR a FasL interakce mezi keratinocyty, by již mohla uspokojivě vysvětlit samotnou rozsáhlou kožní exfoliaci.

## Terapeutické aplikace imunoglobulinů

IVIg jsou určeny zejména pro prevenci široké skupiny stavů, a také pro terapii vybraných onemocnění (autoimunitního charakteru). Jde tedy



o podání polyvalentních IgG protilátek, které byly získány z plasmy několika stovek až tisíců dárců.

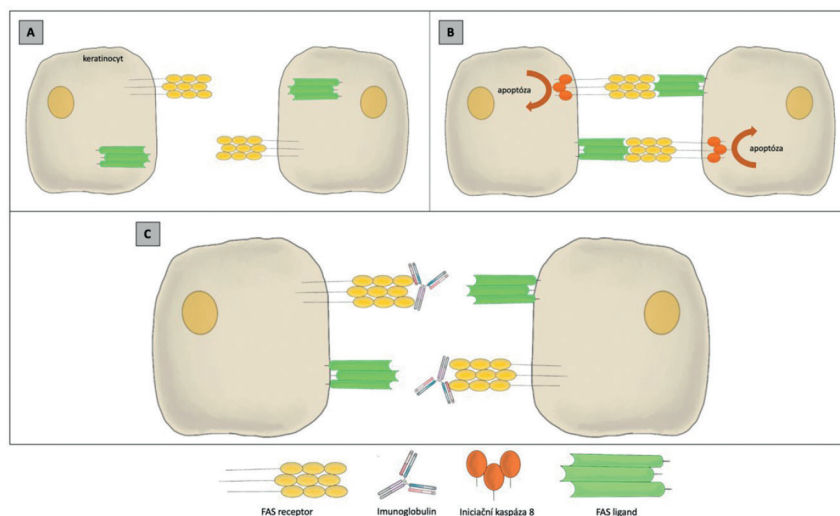
Již v roce 1952 popsal Bruton případ mladého muže s rekurentní sepsí, u kterého byla diagnostikována agamaglobulinémie (23). U tohoto pacienta byly aplikovány opakovaně dávky IVIg. Došlo k navýšení hodnot imunoglobulinů v séru a redukci případů sepse. Dominující forma administrace byla intramuskulární injekce (IMlg). Protože touto cestou bylo možné podání pouze nižších koncentrací imunoglobulinů a aplikace byla pro pacienty bolestivá, následně se přešlo k podávání subkutánnímu (SClg) (24). V roce 1981 publikoval Imbach revoluční pohled na podávání intravenózních imunoglobulinů. Jednalo se o skupinu pacientů, kteří byli léčeni pro agamaglobulinemii (substituční terapie) (25). V souboru byli také pacienti, kteří trpěli různou formou trombocytopenie (akutní, chronická, intermitentní). Po aplikaci IVIg došlo u těchto pacientů k výraznému zlepšení nejen z pohledu substituce agamaglobulinémie event. hypogamaglobulinémie, ale také v rámci terapie trombocytopenie. Úspěch IVIg v terapii idiopatické trombocytopenické purpury otevřel nečekané možnosti v terapii širokého spektra autoimunitních a zánětlivých onemocnění (tab. 1) (26, 27).

## Nežádoucí účinky asociované s terapií IVIg

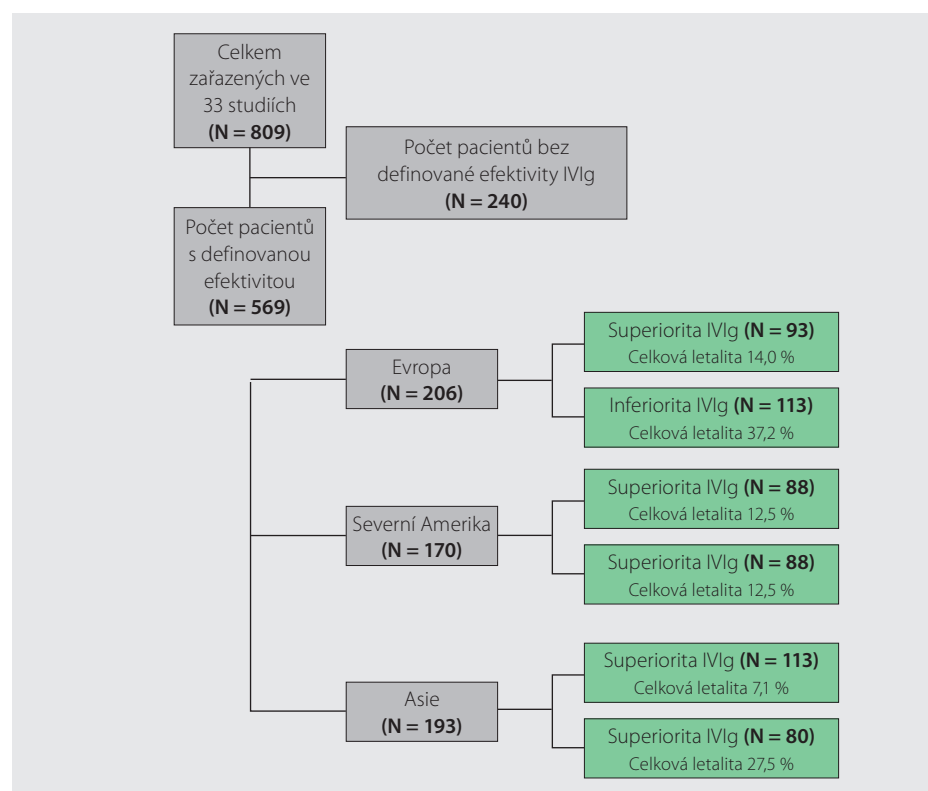
Podání imunoglobulinů je dnes považováno za bezpečnou formu terapie imunodeficitních a autoimunitních onemocnění. Přesto jsou reportovány nežádoucí reakce spojené s aplikací imunoglobulinů. Incidence v literatuře se pohybuje v rozmezí 1–81 % (nejčastěji mezi 30–40 %) (28, 29). Drtivá většina nežádoucích reakcí je jen mírná a reverzibilní. Řada autorů se shoduje na tom, že za nežádoucí účinky mohou jak aspekty, které se týkají samotného preparátu obsahujícího imunoglobuliny (rychlost infuze, celkové množství podaných imunoglobulinů), tak také aspekty týkající se pacienta (komorbidity, současně užívané léky apod.). Obecně riziko nežádoucích účinků narůstá, pokud je podávána vyšší dávka ( $\geq 2$  g/kg/cyklu) a rychlost infuze ( $\geq 0,5$  ml/kg/h) (30).

Jedno z nejčastějších dělení nežádoucích účinků spojených s podáváním imunoglobulinů reflektuje časovou relevanci. Takto se rozdělují nežádoucí účinky na okamžité (bezprostřední) a pozdní (tab. 2) (31, 32).

**Obr. 4.** Schéma znázorňující vazbu mezi Fas receptorem (FasR) a Fas ligandem (FasL) keratinocytů a její blokace intravenózními imunoglobuliny (IVIg). A) Normální stav, kdy na povrchu keratinocytů jsou exprimovány pouze FasR. B) Stav, kdy exprese FasL vede k vazbě na FasR a apoptóze buňky. C) Možnosti ovlivnění vazby mezi FasR a FasL keratinocytů pomocí IVIg



**Obr. 5.** Kumulativní analýza studií znázorněných v tab. 3 dle celkového počtu pacientů na jednotlivých kontinentech, u nichž byla nebo nebyla prokázána superiorita intravenózních imunoglobulinů (IVIg) ve srovnání s komparátorem (SOC, Standard of Care) (37–69)



Bezprostřední nežádoucí reakce způsobené IVIg administrací jsou obvykle mírné a rychle mizí. Klasicky imitují symptomy podobné chřipce („flu-like symptoms“). Tyto reakce se vyskytují buď v průběhu infuze nebo většinou do 30 minut po ukončení infuze (33, 34). Jejich přesná etiologie zůstává zatím nejistá, ale pravděpodobně se na něm podílí agregace IgG a aktivace komplementu. Pozdní komplikace

bývají většinou závažnější. Zahrnují celou řadu stavů, které bezprostředně ohrožují pacienta na životě. Typickým příkladem je akutní renální selhání nebo tromboembolické komplikace (35, 36). Zpravidla se tyto komplikace projevují až s odstupem několika dní po ukončení podávání infuze. Většina těchto reakcí má nějakou souvislost s hyperosmolaritou podávaného preparátu (30).

Doposud nebyla publikována žádná práce shrnující výskyt nežádoucích účinků u pacientů s TEN. U těchto pacientů může být navíc celá řada stavů jen těžce identifikovatelná (horečka, tachykardie, hypotenze nebo kožní vyrážka). U TEN pacientů může být také vyšší riziko rozvoje akutního renálního selhání zejména při rozvoji septických komplikací, tzv. „capillary-leak“ syndromu a neadekvátní tekutinové resuscitaci nebo vyšší riziko plicních komplikací v závislosti na tíži poškození endotelu dýchacích cest. Navíc tyto pacienti mohou mít také vyšší pohotovost k rozvoji tromboembolických komplikací. Podávání IVIg toto riziko zvyšuje.

## IVIg v terapii TEN

V terapii pacientů s TEN se používá výhradně intravenózní podávání imunoglobulinů. Viard et al. dokumentoval v roce 1998 jako první efektivitu IVIg u pacientů s TEN (37). Použití IVIg v terapii pacientů s TEN má své logické zdůvodnění. Kompetitivní vazbou na FasR znemožňuje indukci apoptózy právě navázáním FasL. Otázka, která není dodnes dořešena, je, jaká koncentrace IVIg a v jakém schématu by měla být pacientům s TEN aplikována. Pacienti ve většině studií obdrželi od 0,2–0,75 g/kg za den (po dobu 3–5 dní). Nejsou ovšem výjimkou ani studie, ve kterých pacienti obdrželi až 4 g/kg t. hm. za den (38).

I přestože koncem 90. let minulého století vzbudila tato terapie velikou euforii, v následných studiích a meta-analýzách jednoznačně nepotvrdili efektivitu tohoto léčebného konceptu. Hlavním problémem je, že řada studií, v nichž pacienti dostali IVIg, je velmi těžko srovnatelná, a to kvůli rozdílným terapeutickým protokolům. Navíc se uvádí, že terapie IVIg nepřináší žádný signifikantní význam v redukci letality pacientů s TEN. V tab. 3 jsou shrnuty nejdůležitější studie zaměřené na efektivitu podání IVIg v terapii pacientů s TEN (ev. SJS a overlap TEN syndromem) za posledních 22 let. Kumulativní analýza těchto studií dle geografické příslušnosti studované populace je uvedena na obr. 5 (37–69).

Jedna z poměrně recentních prací, která se zabývá metaanalýzou dat různých konceptů systémové imunomodulace u pacientů se SJS a TEN byla publikována v roce 2017 (70). Tato metaanalýza zahrnuje celkem 96 randomizovaných a nerandomizovaných studií s celkovým počtem 3248 pacientů. Z výsledků této studie vyplývá, že z pohledu imunomodulační terapie je nadějně systémové podání kortikosteroidů

**Tab. 3.** Přehled studií zaměřených na efektivitu podání intravenózních imunoglobulinů (IVIg) v terapii pacientů s toxickou epidermální nekrolýzou (TEN), ev. Stevens-Johnsonovým syndromem (SJS) a overlap TEN syndromem

Citace	Rok*	Počet pacientů	Detaily IVIg protokolu	Efektivita
Viard et al. (37)	1998	10 (TEN)	0,2–0,75 g/kg (4 dny)	ANO
Stella et al. (39)	2001	9 (SJS, overlap, TEN)	0,6–0,7 g/kg (4 dny)	ANO
Tristani-Firouzi et al. (40)	2002	8 (TEN)	0,5–0,75 g/kg (4–7 dní)	ANO
Bachot et al. (41)	2003	34 (SJS, overlap, TEN)	2 g/kg (2 dny)	NE
Campione et al. (42)	2003	10 (overlap, TEN)	400 mg/kg (5 dny)	ANO
Trent et al. (43)	2003	16 (overlap, TEN)	0,4–1,0 g/kg (4 dny)	ANO
Prins et al. (44)	2003	48 (overlap, TEN)	0,2–2,9 g/kg (1–5 dní)	ANO
Al-Mutairi et al. (45)	2004	12 (TEN)	0,5–1,0 g/kg (4v5 dní)	ANO
Brown et al. (46)	2004	24 (TEN)	0,4 g/kg (4 dny)	NE
Shortt et al. (47)	2004	16 (overlap)	0,7 g/kg (4 dny)	ANO
Kim et al. (48)	2005	14 (TEN)	1,6–2,0 g/kg (NS)	ANO
Lissia et al. (49)	2005	5 (TEN)	2,25 g/kg (6 dní)	ANO
Mangla et al. (50)	2005	10 (TEN)	0,05–0,1 g/kg (5 dní)	ANO
Tan et al. (51)	2005	12 (overlap, TEN)	1,5–2,0 g/kg (NS)	ANO
Yeung et al. (52)	2005	6 (SJS, overlap, TEN)	1 g/kg (3 dny)	NE
Yip et al. (53)	2005	10 (TEN)	2 g/kg (2 dny)	NE
Imahara et al. (54)	2006	41 (TEN)	NS	NE
Paquet et al. (55)	2006	6 (TEN)	1 g/kg (3 dny)	ANO
Gravante et al. (56)	2007	17 (SJS, overlap, TEN)	0,4 g/kg (5 dny)	NE
Stella et al. (57)	2007	23 (SJS, overlap, TEN)	0,7 g/kg (4 dny)	ANO
Cartotto et al. (58)	2008	61 (SJS, overlap, TEN)	0,7 g/kg (4 dny)	NE
Dorafshar et al. (59)	2008	17 (TEN)	NS	NE
Schneck et al. (60)	2008	35 (SJS, overlap, TEN)	1,9 g/kg (1–7 dní)	NE
Rajaratnam et al. (61)	2010	15 (TEN)	0,4–1,0 g/kg (1–7 dní)	ANO
Atzori et al. (62)	2012	15 (SJS, overlap, TEN)	2 g/kg (NS)	ANO
Firoz et al. (38)	2012	23 (TEN)	4 g/kg (3 dny)	NE
Zhu et al. (63)	2012	39 (TEN)	2 g/kg (5 dny)	ANO
Jagadeesan et al. (64)	2013	18 (TEN)	0,2–0,5 g/kg kumulativně	ANO
Lee et al. (65)	2013	64 (overlap, TEN)	0,62 ± 0,24 g/kg (4 dny)	NE
Aihara et al. (66)	2015	8 (SJS, TEN)	0,4 g/kg (5 dny)	ANO
Lalosevic et al. (67)	2015	6 (TEN)	2 g/kg (2-5 dní)	NE
Yang et al. (68)	2019	156 (SJS, overlap, TEN)	0,4 g/kg (5 dní)	NS
Krajewski et al. (69)	2019	21 (TEN)	0,5–1,0 g/kg (NS)	NE

\* rok publikace studie

nebo cyklosporinu A. V případě kortikosteroidů se jedná o poměrně zajímavé zjištění, protože jejich podání je dnes všeobecně nedoporučováno. Naopak podání IVIg nebylo doprovázeno zvýšením přežívání pacientů. Sami autoři přesto udávají několik zásadních limitací studie, řada z nich je diskutována v následujícím textu.

## Potenciální důvody nejednoznačných výsledků hodnotících efektivitu IVIg u pacientů s TEN

Jak je patrné z tab. 3 a obr. 5, zhodnocení efektivitu IVIg u pacientů s TEN (overlap TEN, SJS) není jednoznačné. Otázkou stále zůstává: Co je důvodem diskrepance výsledků studií zaměřených na hodnocení efektivitu IVIg terapie u pacientů s TEN? Potenciálních odpovědí s možným vysvětlením se nabízí hned několik:

- Jedná se o velmi malé skupiny pacientů a většinou monocentrické studie.
- U většiny studií se jednalo o retrospektivní design.
- U řady studií nebylo specifikováno, jakým způsobem probíhala diagnostika syndromu (chybí data, jestli byla diagnostika pouze podle klinické symptomatologie, nebo byla také provedena histopatologická konfirmace, která je nezbytná pro určení definitivní diagnózy).
- Ve většině studií jsou zahrnuti nejen pacienti s TEN, ale také pacienti s diagnózou SJS, ev. overlap TEN syndromu, kteří mají obecně lepší prognózu, a jejich počet byl variabilní.
- Ve studiích se vyskytují heterogenní kohorty pacientů – děti, dospělí nebo všechny věkové skupiny.
- Je zaznamenána výrazná variabilita v dávkovacím schématu IVIg (koncentrace IVIg

v jednom cyklu, celkový počet dní, kumulativní dávka).

- Řada pacientů zařazených ve studiích do stávala další preparáty ovlivňující prognózu (např. kortikosteroidy) v opět variabilní dávce a celkové době podávání.
- Rozdíly v odpovědávosti na terapii IVIg mezi populacemi mohou být důsledkem interpopulační variability (71).
- U pacientů zařazených do těchto studií nebyl determinován jejich imunogenetický profil, resp. jejich vrozená predispozice k expresi genů pro FasR, FasL aj.

## Závěr

Od zavedení IVIg do systémové terapie pacientů s TEN uplynulo již více než 20 let. Prvotní

nadšení z efektivity terapeutického konceptu založeného právě na aplikaci IVIg koncem 90. let minulého století se bohužel v následujících letech nepotvrdilo. Přesto si myslíme, že použití IVIg u těchto pacientů má své místo a v určité fázi dynamiky onemocnění se zdá být podání IVIg naprosto esenciální (pokud dojde k progresi a rozvoji jisté autonomie periferie, tedy patologické interakci mezi jednotlivými keratinocyty).

Primárně probíhá onemocnění spíše centrálně (v patofyziologii je akcentována role CD4+ a CD8+ T lymfocytů) při vstupu do amplifikační fáze dochází k rozvoji interakce FasR a FasL mezi jednotlivými keratinocyty a IVIg dnes představuje jedinou známou kauzální terapii této interakce.

Pochopitelně je nutno mít na paměti, že izolované terapie pouhým IVIg nemusí vést k úspěchu

zejména z důvodu aktivace dalších patofyziologických drah, se kterými již IVIg neinteraguje.

Zdá se, že čím více toho o patofyziologickém pozadí TEN víme, tím se otevírá více a více kontroverzí, na které bude nutno hledat další odpovědi. Vzhledem k tomu, že se jedná o extrémně raritní onemocnění, tak pravděpodobně na robustní data, vedoucí k objasnění etiopatogeneze onemocnění a uspokojivým terapeutickým doporučením, budeme muset čekat velmi dlouho.

*Poděkování: Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena. Tato publikace byla podpořena z prostředků poskytnutých Lékařskou fakultou MU juniorskému výzkumníkovi Břetislavu Lipovému (ROZV/00/LF/2020) a za podpory grantu MZČR-RVO (FNBr, Sup 25/20).*

## LITERATURA

1. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol*. 2005; 153(2): 241–253.
2. Cher DJ, Mosmann TR. Two types of murine helper T cell clone. II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by TH1 clones. *J Immunol*. 1987; 138(11): 3688–3694.
3. Ventura F, Fracasso T, Leoncini A, Gentile R, de Stefano F. Death caused by toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Forensic Sci*. 2010; 55(3): 839–841.
4. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol*. 1991; 127(6): 839–842.
5. Saïag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26(4): 567–574.
6. Lipový B, Holoubek J, Hanslianová M, Cvanová M, Klein L, Grossová I, Zajíček R, Bukovčan P, Koller J, Baran M, Lengyel P, Eimer L, Jandová M, Košťál M, Brychta P; Celeste Study Group. Toxic epidermal necrolysis data from the Celeste multinational registry. Part I: Epidemiology and general microbiological characteristics. *Burns*. 2018; 44(6): 1551–1560.
7. Roujeau JC. Severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCAR): definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition. *Dermatol Sinica*. 2009; 27(2): 203–209.
8. Kelly JP, Auquier A, Rzany B, Naldi L, Bastuji-Garin S, Correia O, Shapiro S, Kaufman DW. An international collaborative case-control study of severe cutaneous adverse reactions (SCAR). Design and methods. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48(9): 1099–1108.
9. 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(1): 92–96.
10. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(2): 173.e1–13; quiz 185–186.
11. Lipový B, Brychta P, Chaloupková Z, Suchánek I. Staphylococcal scalded skin syndrome in the Czech Republic: an epidemiological study. *Burns*. 2012; 38(2): 296–300.
12. Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infections from biomaterials and implants: a race for the surface. *Med Prog Technol*. 1988–1989; 14(3–4): 205–224.
13. Lipový B, Holoubek J, Hanslianová M, Cvanová M, Klein L, Grossová I, Zajíček R, Bukovčan P, Koller J, Baran M, Lengyel P, Eimer L, Jandová M, Košťál M, Brychta P; CELESTE Study Group. Toxic epidermal necrolysis data from the CELESTE multinational registry. Part II: Specific systemic and local risk factors for the development of infectious complications. *Burns*. 2018; 44(6): 1561–1572.
14. Šrámek M. Apoptóza, mechanismy, metody studia. Brno, 2010. Bakalářská práce (Bc.). Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, Ústav experimentální biologie, Oddělení genetiky a molekulární biologie, 2010-06-21.
15. Cecconi F, Alvarez-Bolado G, Meyer BI, Roth KA, Gruss P. Apaf1 (CED-4 homolog) regulates programmed cell death in mammalian development. *Cell*. 1998; 94(6): 727–737.
16. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 2001; 104(4): 487–501.
17. Lavrik IN, Krammer PH. Regulation of CD95/Fas signaling at the DISC. *Cell Death Differ*. 2012; 19(1): 36–41.
18. Lipový B. Toxická epidermální nekrolýza: Současný pohled na problematiku a zhodnocení efektivity vlastního konceptu použitého při selhání primární léčby. Brno, 2018. Habilitační práce (doc.). Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, 2018-10-02.
19. Strasser A, Jost PJ, Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system. *Immunity*. 2009; 30(2): 180–192.
20. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science*. 1998; 281(5381): 1305–1308.
21. Kischkel FC, Hellbardt S, Behrmann I, Germer M, Pawlita M, Krammer PH, Peter ME. Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *EMBO J*. 1995; 14(22): 5579–5588.
22. Sprick MR, Weigand MA, Rieser E, Rauch CT, Juo P, Blenis J, Krammer PH, Walczak H. FADD/MORT1 and caspase-8 are recruited to TRAIL receptors 1 and 2 and are essential for apoptosis mediated by TRAIL receptor 2. *Immunity*. 2000; 12(6): 599–609.
23. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9(6): 722–728.
24. Anterasian C, Duong R, Gruenemeier P, Ernst C, Kitsen J, Geng B. Quality of Life Differences for Primary Immunodeficiency Patients on Home SCIG versus IVIG. *J Clin Immunol*. 2019; 39(8): 814–822.
25. Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, Hirt A, Hofer F, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv Paediatr Acta*. 1981; 36(1): 81–86.
26. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson RP Jr, Patel DD, Secord E, Sorensen RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S525–S553.
27. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2005; 142(1): 1–11.
28. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM, Immunology Nurses Study. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(2): 247–251.
29. Dashti-Khavidaki S, Aghamohammadi A, Farshadi F, Mo-vahedi M, Parvaneh N, Pouladi N, Moazzami K, Cheraghi T, Mahdavi SA, Saghaei S, Heydari G, Abdollahzade S, Rezaei N. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin: a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(2): 139–145.
30. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev* 2007; 6(4): 257–259.
31. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev* 2003; 17(4): 241–251.
32. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29(3): 173–184.
33. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003; 43(10): 1460–1480.
34. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29(3): 173–184.
35. Funk MB, Gross N, Gross S, Hunfeld A, Lohmann A, Gue-nay S, Hanschmann KM, Keller-Stanislawski B. Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment. *Vox Sang* 2013; 105(1): 54–64.
36. Marie I, Maurey G, Hervé F, Hellot MF, Levesque H. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol* 2006; 155(4): 714–721.
37. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intra-

- venous immunoglobulin. *Science* 1998; 282(5388): 490–493.
38. Firoz BF, Henning JS, Zarzabal LA, Pollock BH. Toxic epidermal necrolysis: five years of treatment experience from a burn unit. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67(4): 630–635.
  39. Stella M, Cassano P, Bollero D, Clemente A, Giorio G. Toxic epidermal necrolysis treated with intravenous high-dose immunoglobulins: our experience. *Dermatology* 2001; 203(1): 45–49.
  40. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffie JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47(4): 548–552.
  41. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139(1): 33–36.
  42. Campione E, Marulli GC, Carrozzo AM, Chimenti MS, Costanzo A, Bianchi L. High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta DermVenereol* 2003; 83(6): 430–432.
  43. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using Scortlen: The University of Miami Experience. *Arch Dermatol* 2003; 139(1): 39–43.
  44. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, Mauri DN, Flynn K, Trent J, Margolis DJ, Saurat JH, French LE. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139(1): 26–32.
  45. Al-Mutairi N, Arun J, Osama NE, Amr Z, Mazen AS, Ibtisam el-A, Nazeha el-B. Prospective, noncomparative open study from Kuwait of the role of intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 2004; 43(11): 847–851.
  46. Brown KM, Silver GM, Halerz M, Walaszek P, Sandroni A, Gamelli RL. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil* 2004; 25(1): 81–88.
  47. Shortt R, Gomez M, Mittman N, Cartotto R. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2004; 25(3): 246–255.
  48. Kim KJ, Lee DP, Suh HS, Lee MW, Choi JH, Moon KC, Koh JK. Toxic epidermal necrolysis: analysis of clinical course and SCORTEN-based comparison of mortality rate and treatment modalities in Korean patients. *Acta Derm Venereol* 2005; 85(6): 497–502.
  49. Lissia M, Figus A, Rubino C. Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report. *Br J Plast Surg* 2005; 58(4): 504–510.
  50. Mangla K, Rastogi S, Goyal P, Solanki RB, Rawal RC. Efficacy of low dose intravenous immunoglobulins in children with toxic epidermal necrolysis: an open uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005; 71(6): 398–400.
  51. Tan AW, Thong BY, Yip LW, Chng HH, Ng SK. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *J Dermatol* 2005; 32(1): 1–6.
  52. Yeung CK, Lam LK, Chan HH. The timing of intravenous immunoglobulin therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(5): 600–602.
  53. Yip LW, Thong BY, Tan AW, Khin LW, Chng HH, Heng WJ. High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits. *Eye (Lond)* 2005; 19(8): 846–853.
  54. Imahara SD, Holmes JH 4th, Heimbach DM, Engrav LE, Honari S, Klein MB, Gibran NS. SCORTEN overestimates mortality in the setting of a standardized treatment protocol. *J Burn Care Res* 2006; 27(3): 270–275.
  55. Paquet P, Kaveri S, Jacob E, Pirson J, Quatresooz P, Piérard GE. Skin immunoglobulin deposition following intravenous immunoglobulin therapy in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol* 2006; 15(5): 381–386.
  56. Gravante G, Delogo D, Marianetti M, Trombetta M, Espósito G, Montone A. Toxic epidermal necrolysis and Steven Johnson syndrome: 11-years experience and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2007; 11(2): 119–127.
  57. Stella M, Clemente A, Bollero D, Rizzo D, Dalmaso P. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS): experience with high-dose intravenous immunoglobulins and topical conservative approach. A retrospective analysis. *Burns* 2007; 33(4): 452–459.
  58. Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res* 2008; 29(1): 141–146.
  59. Dorafshar AH, Dickie SR, Cohn AB, Aycock JK, O'Connor A, Tung A, Gottlieb LJ. Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: an alternative treatment approach. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122(1): 154–160.
  60. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sossolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58(1): 33–40.
  61. Rajaratnam R, Mann C, Balasubramanian P, Marsden JR, Taibjee SM, Shah F, Lim R, Papini R, Moiemien N, Lewis H. Toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of 21 consecutive cases managed at a tertiary centre. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35(8): 853–862.
  62. Atzori L, Pinna AL, Mantovani L, Ferrelli C, Pau M, Mulargia M, Aste N. Cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: 10 year observational survey of the dermatology department—Cagliari University (Italy). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 26(11): 1424–1430.
  63. Zhu QY, Ma L, Luo XQ, Huang HY. Toxic epidermal necrolysis: performance of SCORTEN and the score-based comparison of the efficacy of corticosteroid therapy and intravenous immunoglobulin combined therapy in China. *J Burn Care Res* 2012; 33(6): e295–e308.
  64. Jagadeesan S, Sobhanakumari K, Sadanandan SM, Ravindran S, Divakaran MV, Skaria L, Kurien G. Low dose intravenous immunoglobulins and steroids in toxic epidermal necrolysis: a prospective comparative open-labelled study of 36 cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79(4): 506–511.
  65. Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, Pang SM. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol* 2013; 169(6): 1304–1309.
  66. Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, Azukizawa H, Miyachi Y, Endo Y, Asada H, Miyagawa F, Morita E, Kaneko S, Abe R, Ochiai T, Sueki H, Watanabe H, Nagao K, Aoyama Y, Sayama K, Hashimoto K, Shiohara T. Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol* 2015; 42(8): 768–777.
  67. Lalosevic J, Nikolic M, Gajic-Veljcic M, Skiljevic D, Medenica L. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a 20-year single-center experience. *Int J Dermatol* 2015; 54(8): 978–984.
  68. Yang L, Shou YH, Li F, Zhu XH, Yang YS, Xu JH. Retrospective study of 213 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis from China. *Burns* 2019; S0305-4179(19)30459-0.
  69. Krajewski A, Mazurek MJ, Mlynska-Krajewska E, Piorun K, Knakiewicz M, Markowska M. Toxic epidermal necrolysis therapy with TPE and IVIG-10 years of experience of the Burns Treatment Center. *J Burn Care Res* 2019; 40(5): 652–657.
  70. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall E, Knaus J, Schumacher M, Mockenhaupt M. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017; 153(6): 514–522.
  71. Borilova Linhartova P, Gachova D, Lipovy B. Responsiveness to i.v. immunoglobulin therapy in patients with toxic epidermal necrolysis: A novel pharmaco-immunogenetic concept. *J Dermatol* 2020. doi: 10.1111/1346-8138.15583.