

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD**



DIPLOMOVÁ PRÁCE

**LÉKOVÉ ALERGIE – IMUNOPATOLOGICKÉ REAKCE KŮŽE A
SLIZNIC**

**DRUG ALLERGIES – IMMUNOPATHOLOGICAL REACTIONS OF
SKIN AND MUCOUS MEMBRANES**

Monika Švecová

Vedoucí diplomové práce: PharmDr. Jana Rathouská, PhD.

HRADEC KRÁLOVÉ, 2019

Poděkování

Tímto bych chtěla poděkovat PharmDr. Janě Rathouské, PhD. za cenné připomínky a odborné rady, kterými přispěla k vypracování této diplomové práce. Poděkování patří také mé rodině za podporu.

„Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem pro zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.“

V Hradci Králové

29.04.2019

.....

Monika Švecová

OBSAH

1	ABSTRAKT.....	6
2	ABSTRACT	7
3	ZADÁNÍ A CÍL PRÁCE	8
4	ÚVOD	9
5	OBECNÁ KLASIFIKACE NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ LÉČIV	10
5.1	Nežádoucí účinky léčiv.....	10
5.2	Definice a terminologie.....	11
5.3	Typy nežádoucích účinků.....	12
6	LÉKOVÉ ALERGIE V PŘEHLEDU – IMUNOPATOLOGICKÉ REAKCE... 15	
6.1	Rizikové faktory lékové alergie.....	16
6.2	Mechanismus lékové alergie.....	17
6.3	Klasifikace imunopatologických reakcí.....	19
7	LÉKOVÉ ALERGIE SE ZAMĚŘENÍM NA IMUNOPATOLOGICKOU REAKCI IV. TYPU	22
7.1	Klasifikace imunopatologické reakce IV. typu	22
7.2	Mechanismus imunopatologické reakce IV. typu	24
7.3	Role HLA v přecitlivělosti opožděného typu	26
8	HISTOLOGIE KŮŽE A SLIZNIC	29
8.1	Histologie kůže.....	29
8.1.1	<i>Epidermis</i> – pokožka	29
8.1.2	<i>Dermis</i> – škára	31
8.1.3	<i>Tela subcutanea</i> – podkožní vazivo	31
8.1.4	Kožní adnexa	32
8.2	Histologie sliznic	32
8.2.1	Stavba sliznice.....	32
8.2.2	Typy sliznic.....	33
9	IMUNOLOGIE KŮŽE A SLIZNIC	36
9.1	Kůže jako orgán imunity.....	36
9.1.1	Přirozená mikrobiota kůže	36
9.1.2	Humorální obranné bariéry kůže	37
9.1.3	Buněčné složky kůže jako obranná bariéra	37
9.1.4	SALT – „Skin – Associated Lymphoid Tissue“	40

9.2	Slizniční imunita	40
9.2.1	Principy obrany na sliznicích	40
9.2.2	Charakteristika složek slizniční imunity	42
10	LÉKOVÉ EXANTÉMY NA PODKLADĚ IMUNOPATOLOGICKÉ REAKCE IV. TYPU.....	46
10.1	Mírné kožní lékové reakce	47
10.1.1	Makulózní a makulopapulózní lékový exantém (morbiliformní) .	47
10.1.2	Fixní lékový exantém.....	49
10.1.3	Symetrický intertriginózní a ohybový exantém	52
10.2	Závažné a život ohrožující reakce	54
10.2.1	Léková reakce s eozinofilii a systémovými příznaky (DRESS)..	54
10.2.2	Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP).....	58
10.2.3	Stevensův – Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN)	61
11	IDENTIFIKACE LÉKOVÉHO ALERGENU	74
11.1	Diagnóza lékové alergie	74
11.2	Identifikace lékového alergenu u imunopatologické reakce IV. typu	74
11.2.1	Epikutání test	74
11.2.2	Alergologické kožní testy.....	75
11.2.3	Lymfocytární transformační test (LTT – Lymphocyte Transformation Test) a ELISPOT (Enzyme – Llinked ImmunoSPOT assay).....	76
12	KAZUISTIKY	78
12.1	Kazuistika č. 1.....	78
12.2	Kazuistika č. 2.....	80
12.3	Kazuistika č. 3.....	82
12.4	Kazuistika č. 4.....	84
13	DISKUZE.....	86
14	ZÁVĚR	89
15	POUŽITÁ LITERATURA	90
16	POUŽITÉ ZKRATKY	101
17	SEZNAM TABULEK.....	105
18	SEZNAM OBRÁZKŮ	106

1 ABSTRAKT

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra biologických a lékařských věd

Školitel: PharmDr. Jana Rathouská, Ph.D.

Kandidát: Monika Švecová

Název diplomové práce: Lékové alergie – imunopatologické reakce kůže a sliznic

Hypersenzitivní reakce vyvolané malými molekulami jako jsou léčiva, mohou způsobit řadu onemocnění zasahujících kůži, sliznice, játra, ledviny, plíce a další orgány. Vedle poměrně dobře známých okamžitých a IgE zprostředkovaných reakcí na léčiva se stále častěji setkáváme s opožděným typem hypersenzitivní reakce. Tyto reakce jsou převážně charakterizovány exantematózními makulózními nebo makulopapulózními kožními erupcemi. Avšak přibližně ve 2 % případů se rozvinou v závažné a život ohrožující systémové imunitní reakce spojené s postižením orgánů.

Mezi závažné a život ohrožující reakce řadíme bulózní reakce, jako je Stevensův – Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, ale také akutní generalizovanou exantematózní pustulózu a lékovou reakci spojenou s eozinofilí a systémovými příznaky.

Pokroky v poznacích o patofyziologii těchto reakcí vychází z porozumění mechanismů, kterými jsou léčiva rozpoznávána T lymfocyty, z důkladné analýzy subtypů a funkcí CD4+ a CD8+ T lymfocytů infiltrujících kožní a slizniční léze a z poznatků o farmakogenetice reakcí způsobených T lymfocyty, což přináší možnost identifikace pacientů se zvýšeným rizikem opožděné hypersenzitivní reakce.

Klíčová slova: opožděný typ hypersenzitivní reakce, závažná a život ohrožující reakce, Stevensův – Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza, T lymfocyty

2 ABSTRACT

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of Biological and Medicinal Science

Consultant: PharmDr. Jana Rathouská, Ph.D.

Candidate: Monika Švecová

Title of diploma thesis: Drug allergies – immunopathological reactions of skin and mucous membranes

Immune reactions to small molecular compounds as drugs can cause a variety of diseases mainly involving skin, mucous membranes, liver, kidney, lungs and other organs. In addition to relatively well-known immediate and IgE mediated reactions to drugs, many drug – induced hypersensitivity reactions appear delayed. These reactions are predominantly characterized by exanthematous macular or maculopapular skin eruptions. However, approximately 2 % of cases develop into a severe and life – threatening systematic immune reaction associated with organ damage.

Severe/life – threatening reactions include bullous reactions, such as Stevens – Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, but also acute generalized exanthematous pustulosis and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms.

Advances in the understanding of the pathophysiology of these reactions is based on the understanding of the mechanisms by which drugs are recognized by T lymphocytes, on a thorough analysis of subtypes and function of CD4+ and CD8+ T cells infiltrating skin and mucosal lesions, and on knowledge of the pharmacogenetics of reactions caused by T lymphocytes, which brings the ability to identify patients at increased risk of delayed hypersensitivity reactions.

Key words: delayed – type hypersensitivity, severe and life – threatening reaction, Stevens – Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, T lymphocytes

3 ZADÁNÍ A CÍL PRÁCE

Hlavním cílem diplomové práce je vytvořit kritický přehled současných poznatků o imunopatologických reakcích kůže a sliznic vyvolaných léčivy se zaměřením na imunopatologické reakce IV. typu. Zpracování patofyziologie, klinických projevů, epidemiologie, diagnózy, diferenciální diagnostiky, léčby a aplikace těchto poznatků v kazuistikách uvedených v této práci. Přesná a včasná diagnostika těchto reakcí je předpokladem úspěšné léčby, nicméně již samotná identifikace rizikových faktorů je důležitá pro vhodnou volbu léčiva v rámci prevence těchto stavů.

4 ÚVOD

V důsledku pokroků léčby, prodlužující se délky života a polyfarmakoterapie především u stárnoucí populace se zvýšila frekvence a doba expozice léčivům. V důsledku toho vzrůstá pravděpodobnost senzibilizace imunitního systému léčivy s následným výskytem nežádoucích účinků. (Hoetzenecker et al., 2016)

Hypersenzitivní reakce vyvolané léčivy, vzhledem k jejich časté nepředvídatelnosti, představují závažný a celosvětový zdravotní problém. Podle WAO (World Allergy Organization) tyto reakce představují podskupinu nežádoucích účinků vyvolaných léčivy, u nichž je prokázán určitý imunologický mechanismus. Jedná se o reakce, které jsou zprostředkované protilátkami anebo T lymfocyty, kdy nejčastěji postiženým orgánem je kůže. (Demoly et al., 2014; Hoetzenecker et al., 2016)

Diplomová práce se zabývá problematikou hypersenzitivních reakcí opožděného typu, a to především patofyziologií, těchto reakcí, odhalením rizikových faktorů vedoucích ke vzniku těchto reakcí a klinickými projevy. Dále práce pojednává o problematice diferenciální diagnostiky, která je zásadní pro správnou volbu léčby, a stručně popisuje možnosti identifikace lékového alergenu. Kazuistiky uvedené v této práci se pak zabývají konkrétními případy, na které jsou stručně aplikovány teoretické poznatky vycházející z této práce.

5 OBECNÁ KLASIFIKACE NEŽÁDOUCÍCH ÚČINKŮ LÉČIV

5.1 Nežádoucí účinky léčiv

Žádná farmakoterapie není zcela bezpečná, je vždy potřeba aby byl vyvážen přínos proti možným rizikům nežádoucích účinků léčiv. V moderní zdravotní péči nežádoucí účinky léčiv představují poměrně významný problém, zejména s rostoucí složitostí farmakoterapie, stárnoucí populací a s rostoucí polymorbiditou. (Coleman and Pontefract, 2016; Ferner and Mcgettigan, 2018)

Již dlouho je známo, že léky mohou pacienty poškodit. Např. Hippokrates 400 let př. Kr. varoval, že léky nemají být předepisovány bez znalosti stavu pacienta, což se bohužel v řadě případů stává i v současnosti, zejména při opakované preskripci. Sledování nežádoucích účinků léčiv však bylo dlouhou dobu omezeno pouze na individuální případy. Teprve od šedesátých let 20.století se začalo zlepšovat informování nemocných a poskytovatelů zdravotní péče o nežádoucích účincích léčiv a začala se rozvíjet věda zkoumající výskyt nežádoucích účinků, podmínky jejich vzniku a faktory, které je ovlivňují. (Vlček, 2014)

Sebelépe organizované předklinické i klinické hodnocení léčiv nemůže v plném rozsahu určit konečnou terapeutickou hodnotu léku i jeho bezpečnost. Teprve dlouhodobé používání léku v každodenní klinické praxi za současného sledování nežádoucích účinků může poskytnout objektivní odpověď. Sledování nežádoucích účinků za běžných podmínek podávání léku je součástí farmakovigilance. Farmakovigilance představuje systém sledování a zaznamenávání bezpečnosti léčivých přípravků ve fázi vývoje, při klinickém hodnocení a po uvedení na trh při jejich užívání. Opatření farmakovigilančního systému mají vést k minimalizaci rizika spojeného se změnou bezpečnostního profilu léčivého přípravku. V praxi zahrnuje aplikaci technik z různých vědních oborů, které včleňuje do lékové politiky a povinností státní správy. (Metyš, 2006; Lincová, 2007)

Nežádoucí účinky léčiv jsou součástí každodenní klinické praxe, postihují přibližně 15–25 % pacientů, z čehož závažné nežádoucí účinky se vyskytují přibližně u 7–13 % pacientů. Obecně lze říci, že incidence nežádoucích účinků je poměrně vysoká a vede k různým následkům, jako např. k nutnosti podání dalšího léčiva, zhoršení stavu pacienta, k prodloužení hospitalizace, ke snížení kvality života až ke smrti. Může vést ke snížení lékové compliance a k narušení vztahu mezi lékařem a pacientem. Všechny tyto důsledky nežádoucích účinků jsou taktéž významným předmětem ekonomických ztrát pro celou společnost. (Vlček, 2014; Warrington et al., 2018)

5.2 Definice a terminologie

Definice se čas od času měnila. V sedmdesátých letech minulého století WHO (World Health Organization) definovala nežádoucí účinek jako odezvu na léčivý přípravek, která je **škodlivá**, nepředpokládaná a která se objevila u dávek běžně používaných u člověka k profylaxi, diagnóze, nebo léčbě nemoci, či k úpravě fyziologické funkce. (Shenfield and Jacka, 2001; Fan et al., 2017)

Dále se dle WHO považuje za nežádoucí účinek léčiva každá reakce, která není jeho terapeutickým účinkem, a nejedná se o selhání léčby, úmyslnou nebo náhodnou otravu, nebo abúzus léku. (Špičák a Panzner, 2004)

Avšak ve většině případů nežádoucí účinky léčiv neměly tak závažné důsledky, jako je poškození, či zranění, vystižené ve slově „**škodlivá**“, použitým v definici WHO. Z toho důvodu Edwards a Aronson navrhli použít alternativní definici. V tomto případě se nežádoucím účinkem rozumí **zřetelně škodlivá**, nebo nepříjemná reakce související s užíváním léčivého přípravku, která předvídá nebezpečí spojené s budoucím podáváním léčivého přípravku a vyžaduje prevenci, specifickou léčbu, změnu dávkovacího režimu, nebo stažení produktu. (Shenfield and Jacka, 2001; Fan et al., 2017)

Základní klasifikace nežádoucích účinků léčiv:

- **Závažné nežádoucí účinky** – mají za následek smrt, ohrožení života, vyžadují hospitalizaci, nebo prodloužení probíhající hospitalizace, mají za následek vážné poškození zdraví či trvalé následky. Závažný nežádoucí účinek může mít také za následek vrozenou anomálii u potomstva. (Metyš, 2006)
- **Neočekávané nežádoucí účinky** – jejich povaha, závažnost nebo důsledek jsou v rozporu s informacemi v souhrnu údajů o léčivém přípravku, nebo jsou v rozporu s dostupnými informacemi, které jsou dostupné pro zkoušejícího při hodnocení léčivého přípravku. (Metyš, 2006)
- **Nežádoucí příhoda** – tou se rozumí nepříznivá změna zdravotního stavu postihující nemocného, nebo subjekt hodnocení, i když není známo, zda je v příčinném vztahu k léčbě tímto přípravkem. (Lincová, 2007)

5.3 Typy nežádoucích účinků

Typ A (augmented)

Farmakologicky předvídatelná reakce, nežádoucí účinek je závislý na farmakologických vlastnostech léčiva a přímo závislý na zvolené dávce. Jedná se o vystupňování známého a předvídatelného farmakologického účinku, který je vyvolán stejným mechanismem jako účinek očekávaný. Např. zácpa po opioidech. Představuje přibližně 80 % všech nežádoucích účinků. (Martínková, 2007; Vlček, 2014; Dias de Castro et al., 2018)

Typ B (bizzare)

Farmakologicky nepředvídatelná reakce, nežádoucí účinek není závislý na dávce a nesouvisí s farmakologickými vlastnostmi léčiva. Představuje přibližně 15 % všech nežádoucích účinků. Např. alergická reakce po podání amoxicilinu. (Vlček, 2014; Dias de Castro et al., 2018; Warrington et al., 2018)

- **Hypersenzitivní reakce** (léková alergie) – zahrnuje spektrum imunologicky zprostředkovaných hypersenzitivních reakcí, majících různé mechanismy a různé klinické projevy. Vyžadují předchozí senzibilizaci. (Martínková, 2007; Warrington et al., 2018)
- **Pseudoalergická reakce** – klinicky se manifestuje stejně jako reakce hypersenzitivní, připomíná ji. A je často těžké, je rozlišit. Chybí zde imunologická specifita. Na vývoji reakce se nepodílí protilátky ani senzitivované lymfocyty. (Warrington et al., 2018)
- **Intolerance** – vzniká po podání nízkých či subterapeutických dávek léčiva, není spojena s abnormalitami v metabolismu či vylučování. (Warrington et al., 2018)
- **Idiosynkrazie** – kvalitativně abnormální, škodlivá reakce vznikající po podání nízkých dávek léčiva. Způsobená většinou geneticky podmíněnými abnormalitami v metabolismu, vylučování či biologické dostupnosti. (Warrington et al., 2018)

Typ C (chronic)

Nežádoucí účinek léků, který souvisí s dlouhodobým podáváním léčiva. Například adaptace na léčbu, toxicita z kumulace léčiva. (Martínková, 2014; Vlček, 2014)

Typ D (delayed)

Nežádoucí účinek, který se objeví po delším časovém období, až několik let po terapii. Například karcinogenita, teratogenita. (Martínková, 2014; Vlček, 2014)

Typ E (end of the treatment effect)

Vzniká po náhlém ukončení léčby. Jedná se o tzv. syndrom z vysazení. Například adrenokortikální nedostatečnost po vysazení kortikoidů. (Martínková, 2014; Vlček, 2014)

Typ F (failure of therapy)

Selhání požadovaného terapeutického účinku léčiva. (Martínková, 2014; Vlček, 2014)

6 LÉKOVÉ ALERGIE V PŘEHLEDU – IMUNOPATOLOGICKÉ REAKCE

Nežádoucí účinky léčiv můžeme klasifikovat také na základě toho, jakým mechanismem poškozují struktury člověka. Škodlivé reakce mohou být zprostředkované imunitním systémem, nebo jinými neimunologickými mechanismy. Imunitním systémem zprostředkované reakce nazýváme hypersenzitivní reakce neboli lékové alergie, a představují 5–10 % ze všech nežádoucích účinků léčiv. Typické je, že klinická manifestace je velice variabilní. Závisí jak na podaném léčivu, tak na individuální imunitní reaktivitě pacienta. Hypersenzitivní reakce mohou ovlivnit prakticky jakýkoliv orgánový systém či specifický orgán (buňku). Nejčastěji postiženým orgánem je kůže. Kožní reakce se vyskytují až u 3 % hospitalizovaných pacientů. (Shenfield and Jacka, 2001; Naisbitt et al., 2003)

První úvahy o zapojení imunity do procesů, které poškozují struktury člověka a mohou být důvodem onemocnění, či dokonce smrti, přinesla histopatologická pozorování okolo poloviny 19. století. Nebyla však žádná představa o tom, jak tyto procesy probíhají. Stimulem pro klinický i laboratorní výzkum těchto procesů bylo poškození tělních struktur u některých jedinců po pasivní imunizaci hyperimunními zvířecími séry. Bylo experimentálně, a nakonec i klinicky, prokázáno, že výsledkem jsou poškozující reakce, které byly nazvány hypersenzitivní reakce. Vzhledem k tomu, že tento termín dostatečně nevystihuje komplexnost těchto patofyziologických procesů, je tedy vhodnější používat termín imunopatologické reakce. (Krejsek, 2016)

Imunopatologickou reakci lze chápat jako poškozující zánět, ve kterém převládá prvky poškození nad prvky ochrannými. Poškozující zánět lze rozčlenit na zánět vyvolaný s převahou vnějšími příčinami a zánět vyvolaný s převahou vnitřními příčinami. V reálném životě však tyto procesy od sebe oddělit nelze. Vždy se jedná o souběh obou důvodů imunopatologické reakce. (Krejsek, 2016)

Můžeme říci, že poškozující zánět je nešťastnou souhrou mnoha faktorů, které v reálném životě ani nelze identifikovat. Je experimentálně ověřeno, že podstata imunopatologických procesů je dána spojením individuální imunitní

reaktivity každého člověka a působením vnějších vlivů. Individuální imunitní reaktivita závisí na genetické dispozici, která je určena polymorfismy, a to především v systému HLA (Human Leukocyte Antigen), ovlivňujícím zejména specifickou T lymfocytární imunitu, a SNP (Single Nucleotide Polymorphism) polymorfismy, které ovlivňují regulaci vrozené imunity. Mezi vnější vlivy můžeme zařadit např. alergenů, životní prostředí, mikrobiální patogeny, zásahy spojené s diagnostickými či léčebnými procedurami a samozřejmě léčiva. (Krejsek, 2016)

6.1 Rizikové faktory lékové alergie

Rizikové faktory související s pacientem

- věk (mladí jedinci, jedinci ve středním věku > děti, starší jedinci)
- pohlaví (ženy > muži)
- genetické faktory (MHC – Major Histocompatibility Complex, metabolismus)
- virové infekce (HIV – Human Immunodeficiency Virus, EBV – Epstein – Barr Virus)
- výskyt lékové alergie v minulosti (Špičák a Panzner, 2004; Warrington et al., 2018)

Rizikové faktory související s léčivem

- chemické vlastnosti léčiva (vysokomolekulární léčiva, léčiva tvořící hapteny)
- způsob aplikace léčiva (topická > intravenózní/intramuskulární > orální)
- polypragmázie
- vysoké dávky a frekvence podávání léčiva (Špičák a Panzner, 2004; Warrington et al., 2018)

6.2 Mechanismus lékové alergie

Při prvním kontaktu s léčivem se imunitní systém senzibilizuje. V lymfatické tkáni se pomnožují B lymfocyty (tvorba protilátek) a T lymfocyty specifické vůči antigenu a některé z nich přetrvávají jako tzv. paměťové buňky. Tyto reakce zůstávají většinou klinicky němé.

Při druhém kontaktu jsou již protilátky vytvořeny a paměťové buňky se rychle rozmnožují, vyvíjí se zjevná imunitní reakce, alergická reakce. Ta může být velmi prudká i po nízké dávce antigenu. (Lüllmann et al., 2007)

Vysokomolekulární léčiva, jako jsou monoklonální protilátky, mají mnohem větší potenciál vyvolat imunitní odpověď. Je to dáno jak jejich molekulovou hmotností, tak přítomností struktur, které imunitní systém vyhodnotí jako cizí. Riziko vzniku reakce závisí na humanizaci protilátek. Plně lidské jsou považovány za méně imunogenní, než humanizované či chimérické, které mohou obsahovat variabilní množství sekvencí myšího původu. Primárně jsou příčinou imunopatologické reakce I. a III. typu. Avšak v současné době je terapeutické podávání protilátek spojeno i s imunopatologickou reakcí IV. typu. (Dias de Castro et al., 2018; Warrington et al., 2018)

Existují tři základní hypotézy, které nám vysvětlují, jak se z nízkomolekulární sloučeniny, jakou je léčivo, stane antigen a vyvolá imunitní odpověď. (Chen et al., 2018)

1. Haptenová hypotéza

Malá molekula se může stát antigení, pokud se naváže na protein či polypeptid s vysokou molekulovou hmotností. Hapteny jsou chemicky reaktivní malé molekuly, které jsou schopny vytvořit kovalentní vazbu s větším proteinem anebo peptidem. Teoreticky mohou být tímto způsobem modifikovány jakékoliv autologní proteiny, jako jsou rozpustné extracelulární proteiny (např. albumin), membránové proteiny (např. integriny), nebo intracelulární proteiny (např. enzymy). Mohou také přímo modifikovat peptidy v MHC. Touto haptenovou

modifikací se vytváří řada nových antigenních determinant, což vede k rozsáhlé řadě imunitních odpovědí na haptenu. Takto vzniklé hapténové komplexy jsou zpracovány APC (Antigen Presenting Cell) buňkami, jako jsou makrofágy, dendritické buňky, nebo kožní Langerhansovy buňky, a v závislosti na APC a cytokinovém prostředí jsou pak hapténové komplexy rozpoznány T nebo B lymfocyty a ty indukují buď tvorbu protilátek (imunopatologická reakce I. – III. typu) anebo aktivaci T lymfocytů (imunopatologická reakce IV. typu) s diferenciální a klonální expanzí různých typů T lymfocytů. Primárně můžeme aktivované T buňky rozdělit na efektorové (krátká životnost), paměťové efektorové (dlouhá životnost) a centrální paměťové buňky. Tyto buňky mají různou lokalizaci. Naivní a centrální paměťové T lymfocyty jsou lokalizované v lymfatických uzlinách, zatímco efektorové buňky jsou integrované v místě výskytu specifických ligandů (hapténové komplexy). Dále se předpokládá, že většina paměťových efektorových buněk je lokalizována v kůži. (Adam et al., 2011; Schnyder and Brockow, 2015; Warrington et al., 2018).

2. Prohapténová hypotéza

Mnoho léčiv je chemicky inertních, a přesto mohou vyvolat imunitní odpověď. Prohapténová hypotéza je založena na tom, že chemicky nereaktivní léčivo se v organismu prostřednictvím příslušných enzymů mění na reaktivní metabolit. Takto vzniklé reaktivní metabolity se pak mohou navázat na různé autologní proteiny za vzniku imunitní odpovědi. Příkladem prohapténového léčiva je např. sulfamethoxazol. (Pichler, 2008; Adam et al., 2011)

3. Farmakologická interakce (p–i koncept)

Některá léčiva jsou schopná přímo vyvolat specifickou imunitní odpověď, bez stimulace vrozeného imunitního systému. Tato hypotéza je založena na farmakologické interakci mezi léčivem a tzv. imunitními receptory. Chemicky inertní léčiva nejsou schopna se navázat na vysokomolekulární proteiny či peptidy, ale mohou aktivovat určité antigen specifické T lymfocyty. A to na

základě reversibilní a nekovalentní interakce s TCR (T Cell Receptor) T lymfocytů, či s MHC bez intracelulárního zpracování, které probíhá v APC. Tato reversibilní interakce je podobná interakci, která probíhá mezi ligandem a jeho receptorem. Touto interakcí dochází ke stimulaci již připravených paměťových efektorových T buněk. Tyto buňky mají podstatně nižší prahovou hodnotu pro aktivaci než buňky naivní, což objasňuje, proč může být signál přes TCR receptor dostačující. Vzhledem k tomu, že kůže obsahuje značné množství paměťových efektorových buněk, a to v těsné blízkosti dendritických buněk, které exprimují MHC, je jasné, že nejčastěji postiženým orgánem v reakcích přecitlivělosti zprostředkovaných T lymfocyty je kůže. Plná aktivace T buněk léčivem vyžaduje interakci TCR s MHC II. třídy na APC v případě aktivace CD4+ T lymfocytů. Závažné reakce přecitlivělosti na léčiva mají nápadně vysokou asociaci s HLA alelami. V některých případech může být doplňující signál zprostředkován pouze vysoce specifickou HLA alelou. Pokud tato alela u daného jedince není přítomna, pak léčivo nedokáže T buňky dostatečně stimulovat a vyvolat imunitní odpověď. Např. HLA – B*5801 a vznik SJS (Stevens – Johnson Syndrome) a TEN (Toxic Epidermal Necrolysis) u čínské populace aktivací CD8+ T lymfocytů po podání allopurinolu. Naproti tomu HLA – B*1502 přímo prezentuje karbamzepin CD8+ T lymfocytům. Avšak není jasné, zda se tento fenomén neobjevuje pouze u čínské populace. (Pichler, 2006; Pichler, 2008; Adam et al., 2011; Profaizer and Eckels, 2012; Schnyder and Brockow, 2015)

6.3 Klasifikace imunopatologických reakcí

Typ I

Je zprostředkována protilátkami IgE (Imunoglobulin E). Typická je zvýšená hladina tzv. lékově specifických protilátek IgE, které vznikají po prvním setkání s antigenem, tj. s léčivem. Tato fáze je bezpříznaková a může k ní dojít během předchozí léčby. Protilátky IgE jsou vázány prostřednictvím Fc části na vysoce afinní receptory, které jsou umístěné na povrchu žírných buněk a bazofilů. Setkali se jedinec s antigenem, tj. léčivem, které se naváže na membránově vázané IgE protilátky, pak dojde k degranulaci žírných buněk a bazofilů s rozsáhlými

imunologickými dopady. Reakce se manifestuje okamžitě, většinou do hodiny od podání léčiva. Tato reakce se může projevit lokálně, např. jako kopřivka, alergická rýma, atopická dermatitida, bronchospasmus, ale i systémově jako anafylaxe. Mezi léčiva, která jsou známá tím, že jsou schopna vyvolat reakci I. typu, patří např. peniciliny, cefalosporiny, některá nesteroidní antiflogistika, monoklonální protilátky atd. (Baldo and Pham, 2013; Krejsek, 2016; Dias de Castro et al., 2018)

Typ II

Někdy je nazývána jako cytotoxická přecitlivělost. Způsobuje závažné a potencionálně život ohrožující reakce. Je zprostředkována vazbou protilátek IgG (Imunoglobulin G) či IgM (Imunoglobulin M) na antigen. Antigen může být endogenního původu, ale může to být i léčivo, které se váže na proteiny buněčných membrán. Výsledkem je cytolýza buněk s navázanými protilátkami, zprostředkovaná komplementem, NK (Natural Killer) buňkami a také zesílenou aktivitou fagocytujících buněk, která je spojena s opsonizujícími účinky těchto protilátek. Nejčastěji dochází k lýze krevních elementů a tento typ reakce se tedy projevuje jako anémie, trombocytopenie či granulocytopenie. Reakční doba je v tomto případě variabilní. Pohybuje se v řádu hodin až několika dní od počátku podávání léčiva. Mezi léčiva vyvolávající tento typ reakce můžeme zařadit např. methyldopu, chinin, chloramfenikol. (Baldo and Pham, 2013; Krejsek, 2016; Dias de Castro et al., 2018)

Typ III

Reakce založená na tvorbě imunokomplexů. Ty jsou tvořeny převážně protilátkami IgG, někdy IgM a antigenem (léčivem). Tyto imunokomplexy mají abnormální strukturu a nejsou efektivně z těla odstraňovány. Dochází k jejich ukládání do tkání a rozvoji poškozujícího zánětu, na kterém se významně podílí komplementový systém. Manifestuje se 6–21 dní od podání léčiva. Typickým příkladem je sérová nemoc, která vzniká po aplikaci cizorodého séra. Léky mohou vyvolat reakci, která je klinicky obdobná sérové nemoci. Dalším

způsobem, jak se reakce III. typu může projevit, je vaskulitida. Mezi léčiva vyvolávající tento typ reakce patří např. betalaktamová antibiotika, cotrimoxazol, monoklonální protilátky. (Baldo and Pham, 2013; Krejsek, 2016)

Typ IV

Jedná se o reakci s nejkomplicovanějším průběhem. Základním rysem je, že reakce je zprostředkována buňkami a má opožděnou reaktivitu. Rozvíjí se až několik dní po expozici antigenem. Klíčovými jsou lymfocyty T, které jsou sensibilizované příslušným antigenem, a buňky monocyto – makrofágového původu doplněné dle současného konceptu o dendritické buňky. Typickým příkladem je tuberkulózní reakce, kontaktní dermatitida, opožděné kožní reakce jako makulopapulózní vyrážka, SJS, TEN. Mezi léčiva zodpovědná za tento typ reakce můžeme zařadit např. nesteroidní antiflogistika, betalaktamová antibiotika, antiepileptika. (Baldo and Pham, 2013; Krejsek, 2016)

7 LÉKOVÉ ALERGIE SE ZAMĚŘENÍM NA IMUNOPATOLOGICKOU REAKCI IV. TYPU

Lékové alergie IV. typu jsou převážně charakterizovány exantematózními makulózními, nebo makulopapulózními kožními erupcemi. Přesto se přibližně u 2 % postižených jedinců vyskytnou závažné, anebo dokonce život ohrožující systémové imunitní reakce spojené s postižením orgánů, které vyžadují okamžitou diagnózu a léčbu. (Brandt and Bircher, 2017)

Rozvoji lékové alergie tohoto typu předchází období tzv. senzibilizace antigenem. V případě mírných a středně závažných nežádoucích účinků toto období trvá 5 až 10 dní. Nově užívané léčivo proto může vyvolat klinicky zjevnou hypersenzitivní reakci nejdříve 5 dní od prvního podání. Po opětovné expozici se reakce obvykle objevuje v rozmezí 24 až 72 hodin, přičemž reakce je víceméně závažná v závislosti na stupni senzibilizace a efektorových buňkách. Vzhledem k těmto skutečnostem se používá pro tento typ lékové alergie označení opožděný typ hypersenzitivní reakce. (Brandt and Bircher, 2017)

7.1 Klasifikace imunopatologické reakce IV. typu

Ačkoliv základní klasifikační systém imunopatologických reakcí I – IV představuje užitečný diagnostický nástroj v klinické praxi, nedokáže přesně popsat opožděný typ hypersenzitivní reakce způsobené léčivem. Tyto reakce probíhají různými imunitními mechanismy. Vzhledem k tomu, že T lymfocyty mohou vyvolat různé formy zánětu, předpokládá se, že výsledný mechanismus souvisí s odlišnou funkcí léčiv, které reagují s T lymfocyty. Na základě těchto zjištění byl vytvořen moderní subklasifikační systém pro imunopatologickou reakci IV. typu, a to IVa – IVd. Tento subklasifikační systém zohledňuje výskyt a zapojení jednotlivých populací lymfocytů T a cytokinů do imunopatologické reakce IV. typu způsobené léčivem. (Adam et al., 2011)

Typ IVa

Tento typ reakce je spojen se sensibilizací CD4+ T lymfocytů, konkrétně Th1 (T helper) lymfocytů, které následně aktivují makrofágy prostřednictvím INF γ (Interferon gamma), vedou k vazbě komplementu na izotypy protilátek a fungují jako kostimulátor prozánětlivé a cytotoxické (CD8+) T lymfocytární odpovědi. Jedná se o obranou reakci namířenou proti intracelulárním parazitickým bakteriím, např. Mykobakteriím (tuberkulózní reakce). Reakce může být vyvolána ale i jinými podněty, jako např. kovy (kontaktní dermatitida v kombinaci s reakcí IVc). (Posadas and Pichler, 2007; Adam et al., 2011)

Typ IVb

Tento typ reakce je spojen s patologickou aktivitou Th2 lymfocytů. Ty produkují cytokiny jako IL-4, 5, 13 (Interleukin). Ty následně podporují tvorbu protilátek IgE a IgG, deaktivují makrofágy a aktivují žírné buňky a eosinofilní granulocyty. Při vysoké produkci IL-5 dochází ke vzniku eosinofilního zánětu. Klinicky se reakce může manifestovat jako makulopapulózní exantém, jako léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systematic Symptoms), či jako bronchiální anebo nosní zánět, např. astma. (Posadas and Pichler, 2007; Adam et al., 2011)

Typ IVc

Reakce typu IVc vychází ze skutečnosti, že T lymfocyty jsou schopny působit jako buňky efektorové. Cytotoxické T lymfocyty migrují do tkání a napadají tkáňové buňky prostřednictvím perforinu, granzymu B, granulysinu či FasL (Fas Ligand) závislým způsobem. Mezi nejčastěji napadené buňky patří hepatocyty a keratinocyty. Takové reakce se vyskytují u většiny léčiv vyvolávajících opožděný typ hypersenzitivní reakce, a to většinou společně s dalšími reakcemi IV. typu. Cytotoxické T lymfocyty hrají roli především v makulopapulózních nebo bulózních kožních onemocněních, stejně tak u neutrofilních zánětů a při kontaktní dermatitidě. Zdá se, že reakce typu IVc

převládá u bulózního kožního onemocnění, jako je SJS, či TEN, kde cytotoxické lymfocyty napadají a ničí keratinocyty. Pro tyto reakce je pak charakteristická masivní přítomnost cytotoxických T buněk, které se nacházejí především v tekutině puchýřnatých lézí. (Posadas and Pichler, 2007; Adam et al., 2011)

Typ IVd

Reakce je založena na schopnosti T lymfocytů vyvolat sterilní neutrofilní zánět po expozici antigenu. Typickým příkladem je sterilní neutrofilní zánět kůže, zejména akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP – Acute Generalized Exanthematous Pustulosis). T lymfocyty produkující chemokin CXCL8 a GM – CSF (granulocyte – macrophage colony – stimulating factor) stimulují neutrofilní granulocyty a zabraňují jejich apoptóze prostřednictvím GM – CSF. (Posadas and Pichler, 2007; Adam et al., 2011)

7.2 Mechanismus imunopatologické reakce IV. typu

Imunopatologie přecitlivělosti opožděného typu a její souvislost s HLA alelami je vysvětlena na základě různých imunologických modelů. Mezi tyto modely řadíme hapténovou, prohapténovou hypotézu a p–i koncept farmakologické interakce s imunitními receptory, které jsou detailněji popsány v předchozí kapitole. Je třeba jen zdůraznit základní rozdíly v těchto modelech. Víme že imunopatologická reakce IV. typu je zprostředkována T lymfocyty. V případě hapténové a prohapténové hypotézy dochází ke stimulaci jak vrozené, tak specifické imunity, na rozdíl od p–i konceptu, kdy se klasická prezentace antigenu prostřednictvím APC obchází a T lymfocyty jsou stimulované přímo. Dále hapténové komplexy při prvním setkání s antigenem aktivují naivní T lymfocyty v lymfatických uzlinách. V případě reexpozice u jedinců, u nichž již proběhla senzibilizace hapténem, je imunitní odpověď zprostředkována centrálními paměťovými T lymfocyty, efektorovými T lymfocyty, včetně paměťových efektorových T lymfocytů, většinou do 72 hodin. Ty následně migrují do místa, kde byly komplexy haptén – nosič vytvořené při první expozici, na rozdíl

od centrálních paměťových T lymfocytů, které po setkání s hapténovým komplexem migrují do lymfatických uzlin. Tento model však nepřesvědčivě vysvětluje, proč opětovné vystavení systémově podávaným lékům často vede k alergickým reakcím s převládajícími kožními projevy, ale bez významného postižení lymfatických uzlin. Kromě toho, tento model ani nevysvětluje, proč některá léčiva tvořící hapténové komplexy a aktivující vrozený imunitní systém vyvolávají imunopatologickou reakci pouze u určitých jedinců. (Schnyder and Brockow, 2015; Sousa – pinto and Gomes, 2016)

Jak bylo zmíněno, v případě p-i konceptu je opožděná reakce přecitlivělosti způsobená přímou interakcí léčiva s T lymfocyty či MHC molekulami. Tento koncept nám mnohem lépe vysvětluje vývoj celkových, nebo převážně kožních projevů při reexpozici léčiva, protože paměťové efektorové T lymfocyty se nachází převážně v kůži a mají nízkou aktivační prahovou hodnotu. Pokud se reakce opožděné přecitlivělosti vyvine bez předchozí senzibilizace léčivem, předpokládá se, že efektorová odezva vzniká tzv. zkříženou reakcí na jiné léčivo s podobnou strukturou anebo na peptidy, jako jsou např. virové antigeny. (Schnyder and Brockow, 2015; Sousa – pinto and Gomes, 2016)

Mnoho epidemiologických studií potvrzuje souvislost mezi virovou infekcí a reakcí opožděné přecitlivělosti. Byla objevena souvislost mezi lidským herpes virem a karbamazepinem, či allopurinolem a jimi vyvolanou reakcí. Tento model vychází z předpokladu, že T lymfocyty účastníci se opožděné reakce přecitlivělosti, jsou paměťové efektorové T lymfocyty, které vznikly na základě infekce způsobené lidským herpes virem. Následně pak mohou tyto lymfocyty interagovat se specifickými komplexy HLA – léčivo, a tak vyvolat imunitní odpověď. Tento model také objasňuje, proč jsou některé opožděné reakce přecitlivělosti spojené s rychlým rozvojem příznaků. Také virus HIV může hrát roli v imunopatologii reakce IV. typu. HIV pozitivní pacienti jsou predisponováni k alergické reakci zprostředkované CD8+ T lymfocyty, jako je např. TEN. (Sousa – pinto and Gomes, 2016)

7.3 Role HLA v přecitlivělosti opožděného typu

Hlavní histokompatibilní komplex (MHC) je označení pro několik typů glykoproteinů nacházejících se na povrchu cytoplazmatických membrán u obratlovců. Mají významnou funkci v imunitním systému, podílí se na rozeznávání cizorodých struktur a představují nám vazebná místa pro náhodně vybrané peptidy pocházející zevnitř buňky, které následně podléhají kontrole, která je zprostředkována buňkami imunitního systému. U člověka je MHC znám jako komplex lidského leukocytárního antigenu (HLA), který obsahuje více než 200 genů na chromozomu 6 a lze jej rozdělit do tří skupin: třída I, třída II a třída III. Třída I rozpoznávaná CD8+ T lymfocyty se skládá ze 3 hlavních genů a tj. HLA – A, HLA – B, HLA – C. Třída II, rozpoznávaná CD4+ T lymfocyty se sestává ze 6 hlavních genů, tj. HLA – DPA1, HLA – DPB1, HLA – DQA1, HLA – QB1, HLA – DRA1 a HLA – RB1. MHC I. třídy jsou exprimované téměř na všech buňkách, včetně keratinocytů a vážou peptidy o délce 8-9 aminokyselin. Tyto peptidy jsou endogenního původu a jsou vybrané z bílkovin nacházejících se v buňce. MHC II. třídy jsou exprimované pouze na povrchích APC, prezentují peptidy o délce 11 a více aminokyselin. Peptidy jsou exogenního původu a pochází z materiálu stráveného buňkou. Bylo zjištěno, že HLA geny jsou vysoce polymorfní, aby cílové struktury mohly navázat různé druhy peptidů. Bylo identifikováno více než 1500 různých HLA – B genů. Je již dobře známo, že varianta HLA genu hraje zásadní roli v transplantační chirurgii a má souvislost s určitými chorobami, jako je ankylozující spondylitida, celiakie a řada dalších. Nedávno však byla objevena souvislost mezi závažnými a smrtelnými reakcemi lékové přecitlivělosti a HLA alelami. (Chung et al., 2007; Fan et al., 2017; Redwood et al., 2018)

MHC molekuly jsou vysoce polymorfní, a proto se podílejí na variabilních interakcích s antigeny léčiv. Některé HLA alely byly asociovány s některými hypersenzitivními reakcemi opožděného typu. Můžeme je nazývat alelami rizikovými. Mezi tyto reakce patří i závažné kožní nežádoucí reakce, jako je AGEP, DRESS, SJS a TEN. Nejlépe prostudované asociace, a to jak epidemiologicky, tak imunologicky, zahrnují léčiva abakavir, nevirapin, karbamzepin a allopurinol. (Sousa – pinto and Gomes, 2016)

Významným nástrojem k prevenci vzniku závažných a život ohrožujících reakcí je screenig HLA alel. Má nejsilnější prediktivní hodnotu a používá se především při nasazování léčiva, u něhož je prokázána silná asociace s určitou HLA alelou a vznikem lékové alergie. Testy musí být navíc nákladově efektivní, musí mít vysokou citlivost, specificitu a prediktivní hodnotu. Rozhodnutí o provedení screeningové testu by mělo také záviset na cílové populaci a prevalenci vyhodnocovaných alel. (Sousa – pinto and Gomes, 2016)

Tabulka 1. Příklady asociací imunopatologické reakce IV. typu a HLA alel na základě etnické příslušnosti a výsledné reakce (Převzato a upraveno z Chung et al., 2007; Sousa – pinto and Gomes, 2016)

Léčivo	Etnická příslušnost	HLA alela	Hypersenzitivní reakce
abakavir	<ul style="list-style-type: none"> • Afroameričané • Kavkazané • Hispánci 	B*5701	AAS
allopurinol	<ul style="list-style-type: none"> • Kavkazané • Číňané • Korejci 	A*3303 B*5801 C*0302	SCAR
	<ul style="list-style-type: none"> • Japonci 	B*5801	SCAR/EM
	<ul style="list-style-type: none"> • Thajci, Korejci 	B*5801	SCAR
karbamazepin	<ul style="list-style-type: none"> • Kavkazané • Číňané 	A*3101	DRESS
	<ul style="list-style-type: none"> • Číňané • Malajci, Thajci • Vietnamci 	B*1502	SJS, TEN
nevirapin	<ul style="list-style-type: none"> • Kavkazané 	DRB1*0101	kožní erupce
		B*14 C*08	kožní erupce a systémové nebo orgánově specifické příznaky

AAS – Abacavir Allergy Syndrome – abakavirem indukovaný hypersenzitivní syndrom; DRESS – Drug Reaction with Eosinophilia and Systematic Symptoms – léková reakce s eozinofilií a systematickými symptomy; EM – Erythema Multiforme – multifornní erytém; SCAR – Severe Cutaneous Adverse Reaction – závažná kožní nežádoucí reakce; SJS – Stevens – Johnson Syndrome – Stevensův – Johnsonův syndrom; TEN – Toxic Epidermal Necrolysis – toxická epidermální nekrolýza

8 HISTOLOGIE KŮŽE A SLIZNIC

8.1 Histologie kůže

Kůže je rozsáhlý plošný orgán tvořící zevní povrch organismu a tím i bariéru organismu vůči okolí. Mezi základní funkce kůže patří ochrana proti fyzikálním, chemickým a mikrobiologickým noxám z okolí. Uspořádáním svého cévního řečiště a přítomností žláz hraje zásadní roli v termoregulační činnosti a v látkové výměně. Kůže se též podílí na funkcích imunitního systému organismu a syntéze vitamínu D, který se v kůži tvoří z prekursoru vlivem UV záření. Kůže má taktéž estetický význam a hraje důležitou roli v psychice jedince. (Čihák, 2016)

Kůže dospělého člověka dosahuje plochy téměř 2 m². Tloušťka kůže činí od 0.5 mm do 4 mm podle krajiny těla. Hmotnost kůže dospělého člověka dosahuje přibližně 3 kg. Pokud je však kůže ztlustěna tukovým polštářem může dosáhnout hmotnosti až 20 kg. Kůže je tvořena třemi vrstvami *epidermis*, *dermis*, *subcutis*. (Čihák, 2016)

8.1.1 *Epidermis* – pokožka

Epidermis představuje nejsvrchnější vrstvu kůže. Je tvořena vícevrstevným dlaždicovitým epitelem, v povrchových vrstvách rohovatějším. Probíhá zde proces keratinizace a skládá se z pěti vrstev. (Čihák, 2016)

- ***Stratum basale*** – tvořena jednou vrstvou kubických až cylindrických buněk spojených s bazální membránou hemidesmosomy.

- ***Stratum spinosum*** – tvořena keratinocyty polyedrického tvaru uspořádaných ve 2–5 vrstvách. *Stratum basale* a *stratum spinosum* jsou vrstvy s vysokou mitotickou aktivitou. Společně jsou označovány jako *stratum germinativum Malphigi*. V povrchovějších vrstvách se vytváří Odlandova tělíska, která svůj obsah vydávají do mezibuněčných prostor, a vytváří tak nepropustnou hmotu s obsahem lipidů tvořící tmelovou substanci rohové vrstvy, která významně posiluje bariérovou funkci kůže.
- ***Stratum granulosum*** – tvořena 1–3 vrstvami buněk, které začínají vytvářet zrna keratinohyalinu jako prekurzoru keratinu. Buňky postupují k povrchu, diferencují se, podléhají buněčné smrti a po ztrátě jádra se mění ve *stratum lucidum*.
- ***Stratum lucidum*** – představuje tenkou vrstvu, jejíž přítomnost je nápadnější u tlustší *epidermis*, a to na dlani, anebo na chodidle. Buňky této vrstvy obsahují eleidin jako další prekurzor keratinu.
- ***Stratum corneum*** – tvořena vrstvou plně zrohovatělých a odumřelých buněk. Jsou to bezjaderné keratinocyty, které jsou nazývané také jako rohové buňky neboli korneocyty. Jsou pevně sestaveny v 15–20 vrstvách, na chodidlech až ve 100 vrstvách. Na povrchu se postupně odlučují a odpadávají. Intercelulární prostory jsou vyplněny tmelovou substancí, která spojuje *stratum corneum* v jednu lamelu a tím zabraňuje průniky mnoha látek skrze *epidermis*. (Čihák, 2016)

Buňky *epidermis*

- **Keratinocyty** – buňky s nápadným cytoskeletem, který je tvořen keratinovými filamenty, jako prekurzory keratinu, a desmozomy, které představují místa pevného spojení se sousedními buňkami. Postupem zrání se mění v rohovinu neboli keratin a jejich funkce je především bariérová.
- **Melanocyty** – vyskytují se zejména ve *stratum basale* a při vlasových folikulech. Hlavní funkcí těchto buněk je tvorba hnědého až černého pigmentu melaninu, který zajišťuje zbarvení kůže a její ochranu před UV zářením.

- **Langerhansovy buňky** – elementy hvězdicovitého útvaru, které se nachází především ve *stratum spinosum*. Jsou to dendritické buňky schopné vázat antigeny a prezentovat je T lymfocytům a podílet se na aktivaci těchto buněk. Langerhansovy buňky tedy hrají významnou roli v kožních imunitních reakcích.
- **Merkelovy buňky** – jsou buňky nacházející se ve *stratum basale* a mají funkci mechanoreceptorů. (Junqueira et al., 1997; Čihák, 2016)

8.1.2 *Dermis* – škára

Škára představuje vazivovou tkáň se zvlněnými kolagenními a elastickými vlákny. Díky velkému množství cév je tato část pokožky bohatě prokrvená. V dermis se vyskytují rovněž lymfatické cévy, smyslové receptory a vlasové kořínky. Tloušťka škóry je 0,5-2,5 mm a skládá se ze dvou vrstev. (Čihák, 2016)

- ***Stratum papillare*** – povrchová vrstva. Tato část vybíhá směrem do *epidermis* v podobě papil. Je tvořena řídkým kolagenním a elastickým vazivem. Nachází se zde volná senzitivní nervová zakončení a mechanoreceptory, jako Ruffiniho tělíska, Meissnerova tělíska, Vater – Paciniho tělíska. Také je protkaná hustou sítí kapilár.
- ***Stratum reticulare*** – hlubší vrstva. Obsahuje méně buněk a husté svazky kolagenních fibril, elastických fibril, které zajišťují pevnost a pružnost kůže. (Čihák, 2016)

8.1.3 *Tela subcutanea* – podkožní vazivo

Podkoží je nejhlubší vrstva kůže uložená pod škárrou. Spojuje *dermis* s fascií, nebo s periostem. Je tvořena tkání, která je bohatá na vazivová vlákna a tukové buňky. Podkožní tukové vazivo je skladištěm zásobních látek, ale také plní ochranou a izolační funkci při termoregulaci a na některých místech má význam i mechanický např. tukové výplně ve dlani a v chodidlech. (Čihák, 2016)

8.1.4 Kožní adnexa

Jako kožní adnexa označujeme přídatné orgány kůže. Řadíme sem útvary vznikající v epidermis jako chlupy, nehty, kožní žlázy. (Čihák, 2016),

8.2 Histologie sliznic

Sliznice vystýlá vnitřní plochy našeho těla. Může být tvořena až třemi základními vrstvami. *Lamina epithelialis*, *lamina propria mucosae*, *lamina muscularis mucosae*. Konkrétní stavba sliznice se liší v jednotlivých orgánových soustavách našeho těla. Sliznice má tři základní funkce, a to ochranou, sekreční a absorpční. Zajišťuje mechanickou ochranu tkání uložených pod ní a chrání organismus před škodlivými vlivy vnějšího prostředí prostřednictvím slizničního imunitního systému. Sliznice obsahuje také velké množství exokrinních žláz, které ústí na povrch sliznice, a někdy se sekrety žláz přímo účastní procesů probíhajících uvnitř lumina orgánů. (Junqueira et al., 1997; Lüllmann et al., 2012)

8.2.1 Stavba sliznice

***Lamina epithelialis*, povrchový epitel**

Tvoří nejsvrchnější část sliznice. Epitely jsou soubory polarizovaných buněk, které leží těsně vedle sebe, mají mezi sebou minimum mezibuněčného prostoru a jsou ukotveny k bazální membráně. Epitely se liší počtem vrstev buněk a jejich tvarem. Řada epitelových buněk má na svém povrchu zvláštní specializované struktury, jako jsou mikrokilky tvořící kartáčový lem, stereocilie, řasinky. Epitely můžeme dělit na základě lokalizace a funkce na epitel krycí a žlázový. Toto rozdělení je však značně zjednodušující, neboť žlázový epitel plní funkci především sekreční, ale musí také plnit funkci krycí. Stejně je to u epitelu krycího, kdy kromě bariérové funkce může mít funkci sekreční. (Junqueira et al., 1997; Lüllmann et al., 2012)

***Lamina propria mucosae*, slizniční vazivo**

Pod epitelem se nachází vrstva řídkého kolagenního vaziva. V této vrstvě se mohou vyskytovat žlázy ústící na povrch sliznice, hladkosvalové buňky, nervová zakončení, lymfatická tkáň, lymfatické cévy a krevní vlasečnice, které vyživují sliznici. (Junqueira et al., 1997; Lüllmann et al., 2012)

***Lamina muscularis mucosae*, svalová vrstva sliznice**

Lamina muscularis mucosae je vrstvička hladké svaloviny, která je na rozhraní mezi mukózou a submukózou. V závislosti na lokalizaci sliznice může tato vrstva chybět, nebo být nesouvislá. (Junqueira et al., 1997; Lüllmann et al., 2012)

8.2.2 Typy sliznic

Sliznice se liší podle toho, jaké tělní dutiny vystylají. Platí, že orgánové soustavy mají sliznici, která je pro danou soustavu typická, ale i v rámci jedné soustavy se liší mohutností slizničního vaziva, přítomností svalové vrstvy nebo určitých žláz. Pro každou orgánovou soustavu je typický specializovaný epitel. (Junqueira et al., 1997; Lüllmann et al., 2012)

Sliznice trávicí soustavy

Sliznice trávicí soustavy je kromě hrudního úseku a pánevního konce tvořená jednovrstevným cylindrickým epitelem. Epitel může být také tvořen buňkami s různými specializovanými funkcemi. V epitelu, který pokrývá lymfatické folikuly Peyeroých plaků v lumen tenkého střeva najdeme M buňky. Tyto buňky umí pomocí endocytózy pohlcovat antigeny a přepravovat je k přilehlým lymfocytům, které pak cestují do přilehlých lymfoidních orgánů a iniciují tak imunitní odpověď na cizorodé antigeny. Pod M buňkami je bazální membrána nesouvislá, což umožňuje prostup lymfocytů z *lamina propria mucosae*.

Lamina propria mucosae je tvořena vazivem bohatým na buňky a retikulární vlákna. Nachází se v ní konečné větvení cév a nervů a lymfatické kapiláry, někdy také hladkosvalové buňky, lymfoidní tkáň a žlázy. Zpravidla tubulózní žlázy produkují hlen, lysozym, kyselinu chlorovodíkovou, pepsin. *Lamina propria mucosae* tenkého a tlustého střeva obsahuje těsně pod bazální membránou lymfatickou tkáň, která zahrnuje velké množství T lymfocytů, makrofágů a plazmatických buněk, které zde produkují IgA (Imunoglobulin A), a vytváří tak imunologickou bariéru.

Lamina muscularis mucosae se nachází v jícnu, žaludku a střevě a obvykle se skládá z tenké vnitřní cirkulární a zevní longitudinální vrstvy hladkosvalových buněk a dává sliznici vlastní pohyblivost. (Junqueira et al., 1997; Lüllmann et al., 2012)

Sliznice dýchacích cest

Sliznice dýchacích cest je tvořena víceřadým cylindrickým řasinkovým epitelem s pohárkovými buňkami, tzv. respiračním epitelem. V lamina propria nebo v hlubších vrstvách stěny najdeme seromucinosní žlázy. Pohárkové buňky a žlázy produkují mucin, který pokrývá epitel, chrání ho a zvlhčuje proudící vzduch. Serózní složka obsahuje antibakteriální proteiny. Hlen spolu s řasinkami je důležitý pro samočistící schopnost dýchacích cest. V *lamina propria* se dále nachází bohatě prokrvené okrsky, které zajišťují ohřívání vdechovaného vzduchu, a všude se v ní nacházejí volné buňky imunitního systému a místy lymfatické folikuly, které vytváří organizovanou lymfatickou tkáň (BALT – Bronchus Associated Lymphoid Tissue). (Junqueira et al., 1997; Lüllmann et al., 2012)

Sliznice močových cest

Ledvinné kalichy, pánvičky, močovod i měchýř mají stejnou základní histologickou stavbu. Sliznice je tvořena přechodným epitelem (urotelem) a *lamina propria* řídkým až hustým vazivem. *Lamina propria* je obklopena silnou zvlněnou vrstvou hladké svaloviny. (Junqueira, 1997; Lüllmann, 2012)

V nenaplněném stavu je přechodný epitel měchýře tvořen 5 až 6 vrstvami buněk. Tyto buňky jsou často polyploidní anebo dvoujaderné. Jeli epitel roztažen, tzn. jeli močový měchýř plný, epitel se ztenčí na 2 až 3 vrstvy buněk a povrchové buňky se oploští. Povrchové buňky přechodného epitelu jsou opatřeny speciální membránou, vytvářející tlusté ploténky, oddělované úzkými pásy, ve kterých je membrána tenčí. Toto zařízení se považuje za osmotickou bariéru mezi močí a tkáňovou tekutinou. V cytoplazmě těchto buněk se nachází ploché vezikuly. Ty představují záložní formu tlustých plotének, které se v případě potřeby exocytózou dostávají na apikální povrch, nebo naopak se endocytózou zanořují do nitra buňky. (Junqueira et al., 1997; Lüllmann et al., 2012)

9 IMUNOLOGIE KŮŽE A SLIZNIC

9.1 Kůže jako orgán imunity

Kůže vytváří nejen bariéru fyzikální, ale i imunologickou. Pod epidermální bariérou, tvořenou *stratum corneum* a buňkami s těsnými spoji, se nachází integrovaný imunitní systém, který prochází *epidermis* i *dermis*. Tato imunologická bariéra se skládá z různých buněk. Jedná se o buňky rezidentní, jako jsou keratinocyty, tkáňové makrofágy, paměťové T lymfocyty, žírné buňky, dendritické buňky. Infiltrace kůže dalšími monocyty, neutrofily, bazofily, eozinofily a T buňkami vede k podpoře hostitelské imunity. Buněčné struktury kůže mají schopnost se zapojit do obranného, ale i poškozujícího zánětu. Kůže dále obsahuje krevní i lymfatické cévy, které ji spojují se sekundárními lymfatickými orgány a se zbytkem těla. Kůže je tak zapojena do systémové imunitní odpovědi. Stavba kůže i její schopnost zapojit se do obranných reakcí pro nás představuje ochranu před rozmanitými poškozujícími faktory, kterým je naše tělo z vnějšího světa vystaveno. Základní obranné charakteristiky kůže jsou dotvářeny fyziologickou mikrobiotou, která je na povrchu kůže i kožních adnex. (Krejsek, 2016; Kabashima et al., 2019)

9.1.1 Přirozená mikrobiota kůže

Představuje jednu z hlavních přirozených bariér chránících vlastní struktury kůže před infekčními agens, ale je zapojena i do ochrany jako celku. Mikrobiota kůže zahrnuje především bakterie, které jsou zařazeny do čtyř kmenů, a to *Actinobacteria*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*. Toto osídlení je doplněno o houby, např. kvasinky rodu *Malasezia* a parazitické organismy, např. roztoče rodu *Demodex*. Přirozená mikrobiota kůže využívá ke svému životu nutrienty, které poskytuje povrch kůže. Metabolizuje například tukové komponenty tvořené kůží. Tímto způsobem vznikají chemické působky s antimikrobiálními účinky. Metabolity, anebo strukturní složky mikroorganismů, mohou ovlivnit vrozenou, ale i specifickou imunitu. Přítomnost mikrobiálních

společenství poskytuje dostatečné množství podnětů MAMP (Microbe Associated Molecular Patterns) pro buňky imunitního systému, které je udržují ve stavu neustálé připravenosti. MAMP představují molekulární vzory asociované s mikroby, které jsou identifikované příslušnými receptory a zajišťují tak průběžnou stimulaci vrozené, ale i specifické T i B lymfocytární imunity. (Krejsek, 2016)

9.1.2 Humorální obranné bariéry kůže

Povrch kůže je také chráněn poměrně rozsáhlým spektrem antimikrobiálních proteinů, které jsou produkovány keratinocyty kůže, a k jejich tvorbě mohou přispívat i buňky imunity. Tyto proteiny jsou schopny poškozovat a usmrcovat mikroorganismy. Slouží však také jako alarminy, které jsou schopny aktivovat buňky vrozené imunity, které následně aktivují T lymfocyty. Některé z nich jsou vytvářeny konstitutivně, jiné jsou produkovány po aktivaci buněk v souvislosti s obranou zánětlivou reakcí vyvolanou mikroorganismy, nebo přítomností prozánětlivých cytokinů. (Krejsek, 2016)

9.1.3 Buněčné složky kůže jako obranná bariéra

1. *Epidermis*

Lidská *epidermis* se skládá ze dvou hlavních populací, a to z keratinocytů a Langerhansových buněk. Keratinocyty, které tvoří *epidermis*, jsou schopny identifikovat škodlivé exogenní patogeny a endogenní buněčné poškození prostřednictvím receptorů PRRs (Pattern Recognition Receptors). Pomocí těchto receptorů keratinocyty rozpoznávají dvě hlavní skupiny molekul: PAMP (Pathogen Associated Molecular Patterns) a DAMP (Damage Associated Molecular Patterns). V případě PAMP se jedná o molekulární vzory asociované s patogenem jako je lipopolysacharid, peptidoglykan, flagelin a nukleové kyseliny. DAMP pak představují molekulární vzory asociované s poškozením, které jsou původem z hostitelské buňky a uvolní se během poškození anebo po

smrti buňky. Dále na základě stimulace těchto receptorů těmito molekulárními vzory, dochází k sekreci řady cytokinů, včetně rodiny interleukinů a TNF (Tumor Necrosis Factor), což významně podporuje imunitní mechanismy kůže. Langerhansovy buňky jsou specializované APC buňky. Jsou charakterizované jako intraepiteliální subpopulace dendritických buněk a liší se od ostatních dendritických buněk v mnoha ohledech. Patří mezi nejdéle žijící buňky a jsou schopny sebeobnovy. Tyto buňky vytváří propojenou síť, která je mimořádně efektivní v zachycení a identifikaci tzv. PAMP a DAMP signálů. Po identifikaci antigenu migrují do lymfatických orgánů, kde antigen prezentují T buňkám za vzniku příslušné imunitní odpovědi. V *epidermis* se nacházejí v omezené míře další populace dendritických buněk. (Kabashima et al., 2019; Matejuk, 2018; Krejsek, 2016; Ono and Kabashima, 2015)

2. Dermis

Do *dermis* mohou pronikat některá cizí agens, a to jak malé, tak velké molekuly. Malé molekuly, jako jsou hapteny, pronikají do *dermis* poměrně snadno. V případě větších molekul průnik usnadňuje narušení epidermální fyzikální bariéry. V *dermis* přítomné dermální dendritické buňky tyto antigeny zachycují a prezentují je za vzniku specifické imunitní odpovědi. (Ono and Kabashima, 2015)

V *dermis* můžeme identifikovat několik populací dendritických buněk. Samotné členění je značně komplikované. Mimo standardní populace dendritických buněk je vhodné zdůraznit úlohu plazmocytoidních dendritických buněk. Tyto buňky odpovídají především na podněty virové, a to produkcí interferonu typu I. Jsou zde také přítomny myeloidní dendritické buňky, které tvoří ve velkém množství prozánětlivé cytokiny, např. TNF α , IL-1 β . Makrofágy přítomné v *dermis* se především uplatňují při odstraňování poškozených buněčných struktur, v procesech hojení, při tvorbě cytokinů a organizaci tkáňové homeostázy. V *dermis* se také nachází v poměrně velkém počtu přirozené lymfoidní buňky ILC (Innate Lymphoid Cells). Setkáme se zde se všemi podtypy ILC1, ILC2 a ILC3. Svými funkcemi se řadí spíše do přirozené složky imunitního

systemu. Liší se ve spektrech produkovaných cytokinů a od nich odvozených aktivitách. Zajišťují obranu proti virům a modulují obranný zánět. Nezbytnou součástí *dermis* jsou i žírné buňky a neutrofilní granulocyty. (Krejsek, 2016; Matejuk, 2018)

V *dermis* se nachází v poměrně velkém počtu T a B lymfocyty. Jejich počet se zvyšuje v případě obranného, či poškozujícího zánětu. Langerhansovy buňky a dendritické buňky po rozpoznání PAMP či DAMP signálu migrují do sekundárních lymfatických orgánů, kde předkládají antigen naivním T lymfocytům, které se po aktivaci následně diferencují. Do obranného zánětu se zapojují všechny základní podtypy lymfocytů, tj. Th1, Th2, Th17, Treg, Th22. Th1 buňky se uplatňují především v ochraně proti intracelulárním patogenům, virům a včasné fázi kontaktní dermatitidy. Th2 buňky hrají ústřední roli v alergických onemocněních, kde regulují časnou i pozdní fázi alergické reakce. Th17 chrání proti bakteriím a houbám. Cytotoxické T lymfocyty jsou hlavní efektorové buňky. Jsou považovány za hlavní účastníky různých kožních onemocnění, např. kontaktní dermatitida, lékové erupce, vitiligo atd. Je třeba ještě doplnit, že *dermis* je místo s vysokou koncentrací paměťových efektorových T buněk s nižší prahovou hodnotou pro jejich aktivaci. (Ono and Kabashima, 2015; Schnyder and Brockow, 2015; Krejsek, 2016; Matejuk, 2018)

B lymfocyty nacházející se v *dermis* identifikují antigeny prostřednictvím BCR (B Cell Receptor), dále je B lymfocyt prostřednictvím Th2 stimulován a dojde k jeho diferenciaci a proliferaci v sekundárních lymfatických orgánech na efektorovou neboli plazmatickou buňku. Plazmatické buňky pak produkují protilátky všech tříd. Tyto protilátky chrání kůži proti patogenním mikroorganismům. Mohou však sehrát i významnou roli v řadě patologií kůže, které jsou spojeny s rozvojem poškozujícího zánětu. B lymfocyty hrají zásadní roli v patogenezi hypersenzitivních reakcí vyvolaných vysokomolekulárními látkami. (Schnyder and Brockow, 2015; Krejsek, 2016)

9.1.4 SALT – „Skin – Associated Lymphoid Tissue“

V 80. letech 20. století představili imunologové termín lymfatická tkáň spojená s kůží (SALT). Předpokládá se, že antigenní prezentace a následná aktivace T buněk probíhá v kůži, avšak doposud není jasné, jakým způsobem. Kromě toho nebyly v kůži pozorovány žádné zřetelné lymfoidní struktury v ustáleném stavu. Tento předpoklad byl tedy dlouhou dobu pouze koncepční. Nedávno byla však objevena indukovatelná struktura vznikající v *dermis* během kožní imunitní odezvy, tvořená perivaskulárními makrofágy, dermálními dendritickými buňkami a efektorovými T buňkami. Tvorba této struktury je lokalizována do oblasti postkapilárních venul a je nezbytná pro účinnou aktivaci efektorových T lymfocytů. Tato struktura se nazývá indukovatelná SALT (iSALT – inducible Skin – Associated Lymphoid Tissue). Indukovatelná proto, že samotná aktivace T buněk závisí na aktivitě a přítomnosti keratinocytů a perivaskulárních makrofágů. Tato struktura je spojena např. s projevy kontaktní dermatitidy. Dále by mělo být zkoumáno, zda struktury iSALT, nebo struktury podobné iSALT, jsou tvořeny i jinými buňkami, nebo jsou aktivní i v jiných zánětlivých procesech, jako jsou infekce, psoriáza, či atopická dermatitida. (Ono and Kabashima, 2015)

9.2 Slizniční imunita

9.2.1 Principy obrany na sliznicích

Epitelové struktury zajišťují základní fyziologické funkce jednotlivých orgánů a vytváří flexibilní systém, který chrání sebe i subepitelové struktury před škodlivými vlivy vnějšího světa. Základem tohoto obranného systému jsou pevné mezibuněčné spoje, které vytváří všechny epitelové struktury za účelem zabránění průniku škodlivin do podslizničních vrstev. Samotné epitelové buňky představují zásadní bariéru vůči patogenům. Na obraně se podílí např. tvorbou hlenu, pohybem řasinek, nebo tvorbou antimikrobiálních peptidů. Jsou funkčně spojeny s buněčnými složkami vrozené imunity slizničních povrchů. Zásadní roli

zde hrají dendritické buňky, které jsou schopné identifikovat již zmíněné PAMP a DAMP signály. Tyto signály jsou dendritickými buňkami zpracovány a v sekundárních lymfatických orgánech prezentovány za vzniku specifické imunitní odpovědi. Aktivované T a B lymfocyty exprimují adhezní molekuly označované jako homingové receptory. Na endotelu cílových tkání jsou pak exprimované příslušné ligandy pro tyto receptory, které jsou označované jako adresiny. Tímto způsobem je zajištěn vstup buněk do cílových epitelových struktur, kde zajišťují efektorové i regulační aktivity. Tento usměrněný pohyb buněčných struktur vrozené i specifické imunity je nezbytný pro přesun žádoucích buněčných populací z indukčních míst slizniční imunity do efektorových míst slizniční imunity. Tímto způsobem je zajištěno fungování slizničního imunitního systému jako celku. (Krejsek, 2016, Špičák a Panzner, 2004)

Slizniční kompartmenty jednotlivých orgánů se od sebe strukturně i funkčně liší natolik, že můžeme identifikovat odděleně nejméně 3 slizniční systémy. Konkrétně NALT (Nose Associated Lymphoid Tissue), BALT (Bronchus Associated Lymphoid Tissue), GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue). Slizniční imunitní systém však vykazuje známky vysoké integrace, a proto je označován jako jednotný slizniční imunitní systém MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue). Lymfatická tkáň nacházející se v *lamina propria* některých sliznic je tvořena jednak tkání organizovanou, kterou představují lymfatické folikuly (B – dependentní zóny), a jednak v epitelu a v *lamina propria* volně rozptýlenými T lymfocyty. (Špičák a Panzner, 2004; Lüllmann et al., 2012; Krejsek, 2016)

Pro MALT je charakteristická:

- blízkost a funkční provázanost s epitelem sliznice. Organizovaná lymfatická tkáň je kryta epitelovou vrstvou FAE (Follicle Associated Epithelium),
- přítomnost zvláštních epitelových buněk (M buněk, přinejmenším ve sliznici trávicí trubice se schopností propouštět antigeny a zprostředkovat tak jejich kontakt s lymfatickou tkání),
- produkce protilátek IgA, které jsou secernovány na povrch epitelu, kde se uplatňují jako významný obranný mechanismus specifické slizniční imunity.

Některé složky MALT jsou samostatnými orgány či makroskopickými strukturami – *tonsily* (mandle) a Peyerovy pláty ve stěně trávicí trubice. Obecně mohou být v jakékoliv sliznici přítomny solitární lymfatické uzlíky. Nezávisle na lymfatických uzlicích MALT jsou v *lamina propria* všech sliznic jednotlivé buňky vrozené i získané imunity, přičemž nezřídka pronikají i mezi krycí epitelové buňky. (Randall and Mebius, 2014; Špičák a Panzner, 2004; Lüllmann et al., 2012)

9.2.2 Charakteristika složek slizniční imunity

Přirozená mikrobiota

Vyskytuje se prakticky ve všech oddílech slizniční imunity. Podílí se na tzv. kolonizační rezistenci, která brání osídlení a množení patogenních mikroorganismů. Podporuje vyžívání a obnovu epitelových buněk, a to tvorbou mastných kyselin, které slouží jako energetický zdroj epitelovým buňkám. Dále stimuluje vrozenou i specifickou imunitu prostřednictvím MAMP, a to stejným způsobem jako tomu je u kůže. (Krejsek, 2016; Špičák a Panzner, 2004)

Humorální složky nespecifické imunity

Hlavní funkcí těchto složek je zabránit adhezi patogenů a jejich průniku do epitelových buněk či do podslizniční vrstvy. Řadíme sem složky mucinu a

glykokalyxu, tvořené pohárkovými buňkami, antimikrobiální peptidy (α , β defenziny...), tvořené epitelem a buňkami imunity. Významnou složkou je schopnost epitelových buněk a buněk imunitního systému vytvářet po setkání s virovým agens interferony I. a III. třídy. V identifikaci PAMP jsou účinné složky komplementu, např. ficoliny. (Krejsek, 2016; Špičák a Panzner, 2004)

Humorální složky specifické imunity

V *lamina propria* sliznic dochází, po antigenní stimulaci pod regulačním vlivem T lymfocytů podtypu Th2, k terminální diferenciaci B lymfocytů do plazmatických buněk. Ty pak produkují imunoglobuliny třídy IgA. Ty jsou následně transcytózou transportovány na slizniční povrch, kde plní svou funkci. Především brání adhezi patogenů na povrchy sliznic a jejich pronikání do podslizniční vrstvy. V závislosti na lokalitě mohou být sekreční protilátky IgA v různém poměru nahrazeny IgM, případně na povrchy sliznic mohou pronikat i protilátky třídy IgG. (Krejsek, 2016)

Neimunitní buněčné složky, epitel

Epitelové buňky hrají klíčovou roli v obraně hostitele tím, že zajišťují jak fyzikální bariéru, tak vrozené obranné mechanismy. Epitelové buňky jsou velmi účinné v identifikaci PAMP/DAMP signálů. Exprimují rozmanité receptory PRRs, a to jak na povrchu membrán, tak nitrobuněčně. Podílí se na iniciaci zánětlivé reakce, která je spojena s poškozením epitelových struktur, kdy se z nich uvolňují signály DAMP charakteru alarminů. Mezi alarminy řadíme defenziny, cytokiny IL-1 α a IL-33 atd. Alarminy jsou pak identifikované buňkami vrozené imunity za vzniku imunitní odpovědi. Kromě toho je epitel také schopný syntetizovat enzymy (cyklooxygenáza II a 12-lipoxygenáza) účastníci se syntézy lipidových mediátorů zánětu. Epitel dále zprostředkovává transcytózu neboli přenos IgA přes epitelovou buňku na slizniční povrch. (Špičák a Panzner, 2004; Nau et al., 2014; Krejsek, 2016)

Buněčné složky imunity, vrozené

Dendritické buňky se uplatňují v identifikaci MAMP/PAMP/DAMP signálů na povrchu i uvnitř sliznic. Zpracovávají antigeny a migrují do lymfatických sekundárních orgánů. Zde se setkávají s T lymfocyty, které jsou stimulované antigeny vytvořenými dendritickými buňkami po identifikaci PAMP/DAMP v inductivních místech slizniční imunity. Výsledkem je aktivace antigen specifických T lymfocytů a jejich klonální expanze a další diferenciaci do imunoregulačních podtypů. T a B lymfocyty, které byly stimulovány antigeny s původem v epitelových strukturách, vykazují ve zvýšené míře expresi molekul cíleného osídlení, které po interakci s adresiny endotelu zajistí cílenou migraci T a B lymfocytů a složek vrozené imunity do efektorových míst slizniční imunity. (Krejsek, 2016)

Makrofágy různých funkčních podtypů slouží, stejně jako dendritické buňky, k identifikaci PAMP/DAMP signálů a k následné aktivaci T lymfocytů v sekundárních lymfatických orgánech. (Krejsek, 2016)

Mastocyty, lokalizované v podslizniční vrstvě, zprostředkovávají okamžitou reakci na podněty degranulací, která je spojená s uvolněním prozánětlivých působků. Eozinofilní granulocyty zprostředkovávají odpověď na parazitární podněty, uvolňováním bazických proteinů, které jsou pro parazity velmi toxické. Neutrofilní granulocyty jsou rychle mobilizovány na sliznice vlivem bakteriálních patogenů a poškození sliznic. Jejich hlavní funkcí je fagocytóza. (Krejsek, 2016)

NK buňky a invariantní NKT (Natural Killer T) buňky se nachází v epitelové vrstvě a uplatňují se v identifikaci infikovaných epitelových buněk a epitelových buněk vystavených stresu a jejich následné likvidaci cytotoxickými mechanismy. (Krejsek, 2016)

Buněčné složky imunity, specifické

Pomocné T lymfocyty převažují v *lamina propria*. Po antigenní stimulaci dochází k jejich klonální expanzi a vyžrávání do podtypů Th1, Th2, Th17, Th22,

Treg. Po aktivaci se uplatňují v regulačních i efektorových aktivitách. Při tomto spolupracují s epitelovými buňkami a intraepitelovými cytotoxickými T lymfocyty a dalšími cytotoxickými elementy (NK buňky). (Krejsek, 2016; Špičák a Panzner, 2004)

Většina aktivit B lymfocytů probíhá s podporou podtypu Th2. Po jejich aktivaci dochází k jejich klonální expanzi, k vyžívání a přesmyku k produkci IgA. Tyto imunoglobuliny představují 70 % celkové produkce protilátek. Následnou transcytózou jsou pak transportovány na slizniční povrchy, kde zajišťují obranné funkce. (Krejsek, 2016; Špičák a Panzner, 2004)

10 LÉKOVÉ EXANTÉMY NA PODKLADĚ IMUNOPATOLOGICKÉ REAKCE IV. TYPU

Lékové exantémy jsou nežádoucí kožní a slizniční reakce vznikající po celkovém podání léků v obvyklých terapeutických dávkách za účelem léčebným, profylaktickým nebo diagnostickým. Klinický obraz většinou není charakteristický, stejný typ lékového exantému může být vyvolán různými léky, a naopak jeden lék může být příčinou různých typů exantémů, přesto mají některé léky tendenci vytvářet určitý typ vyrážky. V současné době lékové exantémy představují závažný zdravotní problém, který má negativní dopad jak na zdravotní stav pacienta, tak na vzrůstající náklady v systému zdravotní péče. (Hoetzenecker et al., 2016; Brandt and Bircher, 2017)

V případě opožděné hypersenzitivní reakce můžeme lékové exantémy klasifikovat na mírné kožní reakce a závažné, život ohrožující reakce. Jak již bylo zmíněno, opožděné reakci přecitlivělosti předchází období senzibilizace neboli období prvního setkání s antigenem. Pokud je období senzibilizace dostatečně dlouhé (5–10 dní) a silné může přejít do opožděné hypersenzitivní reakce. V tomto případě se většinou projeví jako mírná kožní reakce. V případě opětovného setkání s antigenem k rozvoji reakce dochází mnohem rychleji, a to nejčastěji v řádu 24 až 72 hodin. Tato reakce může být více, či méně závažná, v závislosti na senzitivizaci a efektorových buňkách. (Brandt and Bircher, 2017)

10.1 Mírné kožní lékové reakce

10.1.1 Makulózní a makulopapulózní lékový exantém (morbiliformní)

Kožní léze: Jsou charakterizovány makulózními a následně často makulopapulózními lézemi symetrického rozložení, které mají tendenci ke sloučení. Primární morfou je makula červené, nebo růžové barvy velikosti 3 mm. (Hoetzenecker et al., 2016; Brandt and Bircher, 2017)

Obrázek 1. Makulopapulózní exantém – postižení trupu a horních končetin (Převzato z Chaponda and Pirmohamed, 2011)



Místo/distribuce: Nejčastěji se vyskytuje na břišní a zádové straně trupu a dále se rozšiřuje směrem ke končetinám. Zřídka kdy se vyskytuje na obličeji a nepostihuje sliznice. (Hoetzenecker et al., 2016; Brandt and Bircher, 2017)

Symptomy: Typický je pruritus. Systémové příznaky se vyskytují zřídka, může se vyskytovat subfebrilie, nauzea a celková únava. (Brandt and Bircher, 2017)

Latence: Při prvním setkání s léčivem je období latence 5 až 10 dní. Při reexpozici dochází k manifestaci již za 6 až 12 hodin. (Brandt and Bircher, 2017)

Epidemiologie: Tato reakce představuje jednu z nejčastějších polékových reakcí. Avšak přesná data o incidenci jsou značně zkreslena tím, že tato reakce nemusí být vyvolána pouze léčivem, ale i různými infekcemi. (Mockenhaupt, 2012)

Patogeneze: Nejčastěji se jedná o imunopatologickou reakci typu IVb, zprostředkovanou Th2 lymfocyty. V některých případech se alergický mechanismus jen předpokládá a jedná se o infekční exantém, např. infekční mononukleóza a podávání aminopenicilinu. Při samotné diagnóze lékové alergie je vždy nutné brát na tento fakt zřetel. Byla také nalezena souvislost mezi HLA – B*5801 a karbamazepinem indukovaným makulopapulózním exantémem u thajské populace. (Adam et al., 2011; Hoetzenecker et al., 2016; Sukasem et al., 2018)

Nejčastější příčina: S výskytem tohoto exantému se nejčastěji setkáváme po podání aminopenicilinů, cefalosporinů, sulfamethoxazolu, antikonvulziv. (Hoetzenecker et al., 2016; Brandt and Bircher, 2017)

Prognóza: Prognóza je velmi dobrá, úmrtnost je prakticky nulová. Vždy však záleží na rozsahu kožních lézí a celkovém stavu pacienta. (Brandt and Bircher, 2017)

Diagnóza: Základem je správně odebraná anamnéza a klinické vyšetření pacienta. K identifikaci vyvolávajícího léčiva se nejčastěji používají alergologické kožní testy (prick test, intradermální test) a *in vitro* test transformace lymfocytů. (Torres et al., 2017; Mayorga et al., 2019)

Management lékové reakce: Včasná diagnostika a ukončení podávání léčiva, zodpovědného za tuto reakci, jsou základem terapie. Další opatření závisí na povaze a intenzitě symptomů. Lokálně se používají kortikoidy a perorálně antihistaminika, která především tlumí pruritus. V závažnějších případech se krátkodobě podávají kortikoidy systémově. Infekční exantémy mají klinické i laboratorní známky infekčního onemocnění. (Hoetzenecker et al., 2016; Brandt and Bircher, 2017)

10.1.2 Fixní lékový exantém

Kožní léze: Obvykle solitární léze, zřídka kdy s multifokálním výskytem. Léze jsou edematózní, poměrně ostře ohraničené, kulaté, nebo oválné skvrny, silně pigmentované, nebo červenohnědého zabarvení. Objevují se na kůži, ale i na sliznicích. Po vyléčení zůstává v místě výskytu lézí pozánětlivá šedohnědá hyperpigmentace. Pro tento exantém je charakteristický opakovaný výskyt lézí na stejném místě, ale mohou se objevit i na novém místě s každou novou expozicí vyvolávajícímu antigenu. Při opakované expozici je možný závažný a potencionálně život ohrožující průběh s multifokální/generalizovanou bulózní manifestací. Generalizovaný fixní exantém je charakterizován výskytem puchýřnatých lézí a erozí postihujících celé tělo a napodobující SJS a TEN. (Cho et al., 2014; Hoetzenecker et al., 2016; Emre et al., 2017; Klimi, 2018)

Obrázek 2. Fixní lékový exantém – pigmentované kožní léze pokrývající trup a horní končetiny (Převzato z Gupta and Gupta, 2015)



Místo/Distribuce: Mohou se vyskytnout kdekoliv na těle, ale nejčastěji postihují pysky, tváře, ruce, nohy, sliznici dutiny ústní, oblast genitálií. (Hoetzenecker et al., 2016)

Symptomy: Pruritus, pálivost v místě lézí. Systémové příznaky jsou spojeny s multifokálním výskytem lézí. Patří sem malátnost, vysoká horečka, artralgie. (Özkaya, 2008; Brandt and Bircher, 2017)

Latence: Po prvním setkání s léčivem je latence 5 až 10 dní. Při opakovaném setkání je latence již v řádu hodin. Léze se objeví v časovém rozmezí od 30 minut do 8 hodin. (Emre et al., 2017)

Epidemiologie: Přesná incidence není známá. Reakce je to vzácná, obzvláště generalizovaná forma. Existují různé retrospektivní studie z různých pracovišť v různých populacích přinášející informace o incidenci. Například jedna ze studií, provedená u 2801 hospitalizovaných pacientů v průběhu let 2005 až 2010, uvádí, že lékový exantém se objevil u 96 z nich, z čehož fixní lékový exantém byl diagnostikován pouze u jednoho z nich. (Özkaya, 2008; Turk et al., 2013)

Patogeneze: Jedná se o imunopatologickou reakci typu IVc. Je zřejmé, že reakce je zprostředkována T lymfocyty, kdy významnou roli hrají rezidentní tkáňové paměťové T buňky. Paměťové buňky poskytují tkáni dlouhodobou imunitní ochranu a zůstávají v kůži dlouhou dobu po expozici antigenu. Jejich přítomnost je také spojena s opakovanými a místně specifickými zánětlivými onemocněními. Intraepidermální CD8+ T lymfocyty jsou aktivovány na základě určitých podnětů a uvolňují řadu cytokinů, jako Fas ligand, perforin, granzym B, které indukují zánětlivé léze, jako je erytém, puchýře, ulcerace. Tyto T lymfocyty mají také vlastnosti paměťových a efektorových buněk a jsou zodpovědné za opakovaný výskyt fixního exantému po opakovaném setkání s antigenem. Intraepidermální CD8+ T lymfocyty fungují také jako ochranné imunitní buňky proti bakteriálním a virovým infekcím. Tento fakt vysvětluje, proč lokality výskytu fixního exantému jsou shodné s místy výskytu infekce zprostředkované *Herpes simplex* virem. Např. ústní a genitální sliznice. (Cho et al., 2014; Hoetzenecker et al., 2016; Emre et al., 2017; Klimi, 2018)

I zde byla prokázána statisticky významná souvislost mezi specifickou HLA alelou a výskytem fixního lékového exantému. Jako příklad můžeme uvést vznik exantému u pacientů s HLA – B*22 po podání feprazonu, nebo HLA – A*30 po podání trimethoprimu se sulfomethoxazolem. (Özkaya, 2008)

Nejčastější příčina: S fixním lékovým exantémem se častěji setkáváme po perorálním podáním léčiv nežli po parenterálním podání. Mezi riziková léčiva řadíme pseudoefedrin, trimethoprim, tetracykliny, barbituráty, sulfonamidy,

nesteroidní antiflogistika jako ibuprofen, naproxen či kyselina acetylsalicylová, kyselina mefenamová. (Özkaya, 2008; Hoetzenecker et al., 2016)

Prognóza: Prognóza je dobrá, úmrtnost prakticky nulová. (Brandt and Bircher, 2017)

Diagnóza a diferenciální diagnóza: Základem je odběr důkladné anamnézy a klinické vyšetření pacienta. Diferenciální diagnostika je založena na vzhledu a lokalizaci lézí. Důležitým znakem je hyperpigmentace a opakovaný výskyt lézí na stejném místě. Dále rozhodující jsou hladiny intraepidermálního a sérového granulysinu. V případě fixního lékového exantému je vždy hladina granulysinu nižší. Histopatologická vyšetření také prokázala vyšší výskyt CD4+ T lymfocytů v kožních lézích než u pacientů se SJS a TEN. (Cho et al., 2014; Lerch et al., 2018; Torres et al., 2017)

K identifikaci léčiva se v tomto případě jako standart používá orální provokační test, kdy se léčivo pacientovi podává v subterapeutických dávkách, a jako alternativa, používaná především u dětí, slouží alergologické kožní testy (prick test, intradermální test). (Özkaya, 2008)

Management lékové reakce: Základem terapie je opět včasná diagnostika a ukončení podávání léčiva, které tuto lékovou alergii vyvolalo. Dále se používají lokálně kortikoidy, a to většinou jen v krátkém časovém úseku, což je obvykle dostačující pro odstranění probíhajícího zánětu. V případě generalizovaného fixního exantému mohou být kortikoidy podávány systémově. (Özkaya, 2008; Hoetzenecker et al., 2016)

10.1.3 Symetrický intertriginózní a ohybový exantém

Kožní léze: Symetrický, relativně ostře ohraničený makulózní erytém. Zřídka kdy s výskytem papul, pustul a vřidků. Často nazýván jako pavíání syndrom. (Brandt and Bircher, 2017; Magnolo et al., 2017)

Obrázek 3. Symetrický intertriginózní exantém – erytém a lokální otok v hýžděové oblasti (Převzato z Weiss and Kinaciyan, 2019)



Místo/Distribuce: Perianální a perigenitální postižení je spojeno s postižením velkých záhybů těla, jako je podpaží, loketní jamky a podkolení jamky. (Magnolo et al., 2017)

Symptomy: Typický je pruritus. Zřídka se vyskytuje vysoká horečka a malátnost. (Brandt and Bircher, 2017)

Latence: Období latence se pohybuje opět mezi 5 až 10 dny po prvním setkání s antigenem. Při reexpozici dochází k manifestaci již v řádu hodin. (Brandt and Bircher, 2017)

Patogeneze: Přesný mechanismus vzniku této lékové reakce není plně objasněn, předpokládá se však, že reakce vzniká na podkladě imunopatologické reakce typu IVa a typu IVc. (Özkaya and Babuna, 2011)

Nejčastější příčina: Nejčastější příčinou jsou betalaktamová antibiotika obzvláště aminopeniciliny, a dále např. kortikoidy, rentgen kontrastní látky.

Kromě toho byla jako příčina vzniku této reakce označena topicky podávaná léčiva, jako např. bufexamac. (Brandt and Bircher, 2017; Magnolo et al., 2017)

Prognóza: Prognóza je velmi dobrá, úmrtnost prakticky nulová. (Brandt and Bircher, 2017)

Diagnóza a Diferenciální diagnóza: Důkladná léková anamnéza a klinické vyšetření pacienta. (Torres et al., 2017)

Diagnostická kritéria

1. ostře ohraničený erytém v hýžděové krajině, či erytém ve tvaru písmene V lokalizovaný v tříselné krajině
2. výskyt erytému alespoň v jednom velkém kožním záhybu
3. symetrická distribuce
4. výskyt po systémově podaném léčivu
5. absence systémových příznaků (Magnolo et al., 2017)

K identifikaci vyvolávajícího léčiva lze použít orální provokační test a epikutánní test. (Şikar Aktürk et al., 2014)

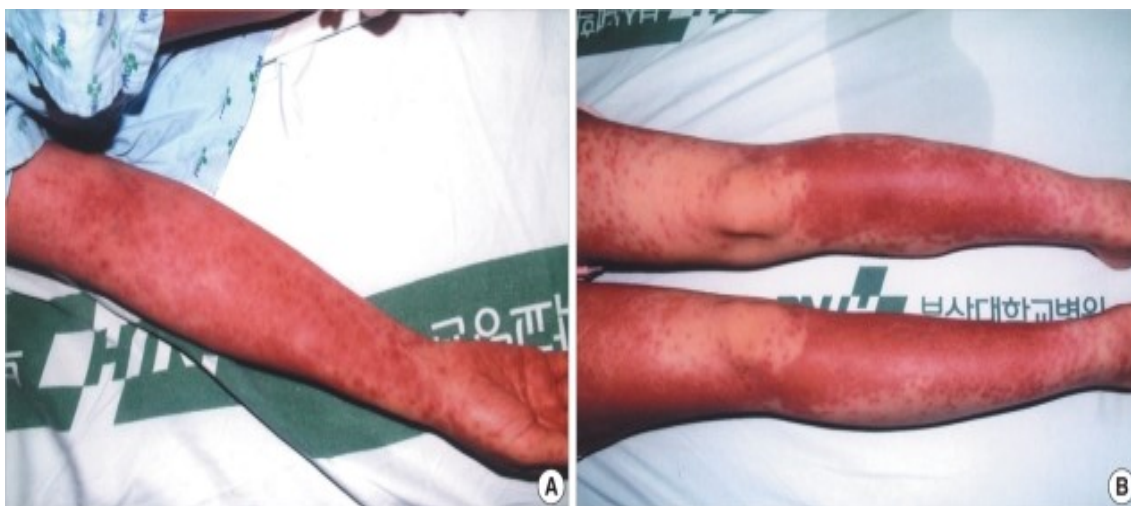
Management lékové reakce: Využívá se lokálního, či systémového podávání kortikoidů, případně antihistaminik na zmírnění pruritu. (Hoetzenecker et al., 2016)

10.2 Závažné a život ohrožující reakce

10.2.1 Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)

Kožní léze: Z počátku makulopapulózní morbiliformní erupce, následně často erytematózní vyrážka (erythrodermie) až exfoliativní dermatitida, příležitostně se vyskytují pustuly. (Teo and Walsh, 2016; Brandt and Bircher, 2017)

Obrázek 4. DRESS – difuzní erytém na pacientově paži (A) a obou končetinách (B) (Převzato z Lee et al., 2008)



Místo/Distribuce: Generalizovaný výskyt často spojený s otokem obličeje. Sliznice bývají postiženy zřídka, pokud ano, tak jen mírně. (Brandt and Bircher, 2017)

Symptomy: Prodromální stádia zahrnují horečku nad 38,5 °C, lymfadenopatii, symptomy podobné chřipce, pálivá bolest nebo pruritus, který může přecházet cca do dvou týdnů v kožní vyrážku. Postižení tkání je dáno infiltrací tkáně eozinofily, nebo lymfocyty. Nejčastěji jsou postiženy játra, vzniká tedy hepatitida, vzácněji vzniká intersticiální nefritida, dále pak mohou být zasaženy plíce, slinivka, srdce. Postižení srdce patří mezi nejzávažnější důsledky DRESS. Poškození je zprostředkováno především eozinofily a je označováno jako eozinofilní myokarditida. (Duong et al., 2017; Musette and Janela, 2017)

Latence: Doba latence může být od 2 do 6 týdnů od počátku podávání vyvolávajícího léčiva. (Duong et al., 2017)

Epidemiologie: Žádné spolehlivé údaje o výskytu DRESS nejsou. Současné údaje popisují incidenci mezi 1: 1000 a 1: 10 000 u pacientů po podání antikonvulziv. Z 201 případů dokumentovaných v projektu RegiSCAR bylo 177 případů diagnostikováno jako pravděpodobných či jistých ve výskytu DRESS. Je zajímavé, že průměrný věk 66 žen byl 41,5 let a průměrný věk u 51 mužů byl 57 let, což je výrazně vyšší. (Mockenhaupt, 2012)

Patogeneze: Imunopatologická reakce typu IVb, zprostředkovaná Th2 lymfocyty a spojená s eozinofilii. Aktivace T lymfocytů může být zprostředkována haptenem, prohaptenem či p-i interakcí. Byla objevena souvislost mezi specifickými HLA alelami a velmi vysokým rizikem výskytu DRESS syndromu. Například byla identifikována silná vazba mezi abakavirem a HLA – B* 5701 u HIV pozitivních Kavkazanů. Další silnou vazbu představuje karbamazepin a HLA – B* 1502 u populace z jihovýchodní Asie, nebo HLA – B* 3101 u evropské populace. Reaktivace jednoho nebo více lidských herpes virů, a to nejčastěji HHV 6 (Human Herpes Virus 6), CMV (Cytomegalovirus) a EBV může hrát klíčovou roli v patogenezi DRESS. Reaktivace viru může zvýšit aktivaci T buněk a vyvolat antivirovou odpověď. Přítomnost virově specifických CD8+ T lymfocytů u pacientů s DRESS představovala až 21 % cytotoxických T lymfocytů z celkové populace těchto buněk. Jejich přítomnost byla detekována ve všech postižených orgánech u pacientů s DRESS, což vedlo k systémovému zánětu a následnému selhávání těchto orgánů. U pacientů s DRESS je typická eozinofilie, která funguje i jako dobrý diagnostický ukazatel. Počet eozinofilů se zvyšuje v kůži, v krvi i v orgánech. Klíčovou roli v eozinofilii a výskytu kožních erupcí po podání léčiva v tomto případě hraje IL-5 produkovaný jak CD4+ T buňkami, tak CD8+ T buňkami. Tento cytokin je primárně zodpovědný za aktivaci a proliferaci eozinofilů. Dále důležitou roli hraje chemotaktický protein eotaxin, zodpovědný za chemotaxi eozinofilů do tkání. Pro úplnost patogeneze je ještě třeba zmínit, že migrace eozinofilů může být regulována také chemokinem, který je tvořený v brzlíku a nese označení TARC (Thymus and Activation Regulated Chemokine). TARC je ligandem CCR4 (CC chemokine Receptor 4), který je exprimovaný na

Th2 lymfocytech. Je známo, že TARC je přítomen v kožních lézích masivně infiltrovaných eozinofily a hladina TARC v séru navíc odráží aktivitu onemocnění. U pacientů s DRESS byla také detekována vyšší exprese IL-17, včetně IL-17E, který hraje opět klíčovou roli v eozinofilii. Exprese IL-17E může zvyšovat eozinofilii v krevní cirkulaci, hladiny IL-4, IL-5, eotaxinu a IgE. V důsledku toho IL-17E může hrát klíčovou roli v patogenezi DRESS. (Duong et al., 2017; Musette and Janela, 2017)

Nejčastější příčina: Výskyt DRESS je nejčastěji spojen s podáváním karbamazepinu, lamotriginu, allopurinolu, fenobarbitalu, sulfasalazinu, dále s podáváním antibiotik jako jsou sulfonamidy, fluorochinolony, betalaktamy. Častou příčinou je i podávání abakaviru a nevirapinu. (Brandt and Bircher, 2017)

Prognóza: DRESS je život ohrožující onemocnění s úmrtností do 10 %. (Cho et al., 2017)

Rizikové faktory:

- genetická predispozice (rizikové HLA alely)
- virové infekce (přítomnost, reaktivace)
- povaha léčiva (závažné systémové postižení spojeno s allopurinolem a minocyklinem) (Musette and Janela, 2017)

Diagnóza a diferenciální diagnóza: Léková anamnéza a klinické vyšetření. Samotná diferenciální diagnostika je značně složitá, vzhledem k vyloučení obdobně se manifestujících reakcí či onemocnění. Z tohoto důvodu byla vytvořen bodovací systém pro diagnózu DRESS. RegiSCAR bodovací systém byl navržen, aby klasifikoval případy DRESS jako nemožné, možné, pravděpodobné, nebo definitivní. Hodnotí se přítomnost horečky, zvětšení uzlin, eozinofilie, atypická lymfocytóza, kožní biopsie, rozsah kožního exantému a míra zasažení orgánů. (Cho et al., 2017)

Management lékové reakce: Identifikace vyvolávajícího léčiva a ukončení jeho podávání.

1. **Podpůrná léčba:** hydratace, výživa, kontrola svědivosti, bolesti
2. **Kortikoidy:** Mírné formy DRESS mohou být úspěšně léčeny topickým podáváním kortikoidů, v případě vážnějších forem se kortikoidy podávají systémově. Odborníky navrhovaná farmakoterapie spočívá v podávání prednisolonu v počáteční dávce 0,5-1 mg/kg. Dávka se dále po dobu 2 až 3 měsíců snižuje do úplného vysazení.
3. **Intravenózní imunoglobulin:** Existuje několik studií, které potvrzují úspěšnost léčby DRESS při použití intravenózního imunoglobulinu. Avšak v současnosti se jeho použití v monoterapii DRESS nedoporučuje, vzhledem k častému výskytu nežádoucích účinků během terapie. Je zřejmé, že použití intravenózního imunoglobulinu v terapii DRESS vyžaduje další zkoumání.
4. **Ostatní léčba:** Některé studie prokázaly účinnost dalších imunosupresivních látek v léčbě DRESS, např. cyklosporin, cyklofosfamid, mykofenolát mofetil, rituximab. Antivirotika jako gancyklovir se používají jen u pacientů s prokázanou virovou reaktivací a vážnějším průběhem lékové reakce. (Cho and Chu, 2017)

10.2.2 Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)

Kožní léze: Četné, malé, nefolikulární sterilní pustuly, které vznikají na velkých plochách edémového erytému. (Teo and Walsh, 2016; Brandt and Bircher, 2017)

Obrázek 5. AGEP – difuzní erytematózní erupce, pokrytá několika stovkami nefolikulárních pustul (Převzato z Kirsch and Cappel, 2015)



Místo/Distribuce: Zpočátku je výskyt omezený na obličej a intertriginózní oblasti (podpaží, slabiny), následně se rozšiřuje na celou kůži, a to především na horní končetiny a trup. Zřídka je postižena sliznice, pokud ano, léze jsou většinou lokalizované na jednom místě, a to nejčastěji na rtech či na bukální sliznici. (Szatkowski and Schwartz, 2015; Brandt and Bircher, 2017; Mustafa et al., 2018)

Symptomy: Horečka nad 38 °C, pruritus, pálení, leukocytóza, výrazná neutrofilie, mírná eozinofilie. Komplikací může být postižení jater, ledvin a plic. (Fernando, 2012; Szatkowski and Schwartz, 2015; Brandt and Bircher, 2017)

Latence: Doba latence bývá kratší než 4 dny. (Brandt and Bircher et al., 2017)

Epidemiologie: Incidence je vzácná a připadá na 1 až 5 pacientů na milion za rok. (Fernando, 2012)

Patogeneze: Imunopatologická reakce typu IVd. Po období senzibilizace dochází k aktivaci specifických CD4⁺ a CD8⁺ T lymfocytů. Tyto antigen specifické T lymfocyty pak proliferují a migrují do *epidermis* a *dermis*. CD8⁺ T lymfocyty prostřednictvím perforinu, granzymu B či Fas ligandu indukují apoptózu keratinocytů v *epidermis*, což vede k tkáňové destrukci a k tvorbě epidermálních vezikul. Během počáteční fáze vezikuly obsahují především antigen specifické CD4⁺ T buňky a keratinocyty. Tyto buňky uvolňují CXCL8 jako silný neutrofilní chemokin, který zajišťuje chemotaxi neutrofilů do vezikul, což vede k transformaci vezikul do sterilních pustul. Analýza CD4⁺ T buněk u pacientů s AGEP vykazuje převládající přítomnost cytokinů produkovaných Th1, s významným množstvím INF γ a GM-CSF. Produkce těchto cytokinů vede ke stimulaci neutrofilních granulocytů, zabraňuje jejich apoptóze a vede ke zvýšené tvorbě sterilních pustul. INF γ a GM-CSF také stimulují keratinocyty k tvorbě CXCL8, což vede k další kumulaci neutrofilů. Eozinofilie, vyskytující se přibližně u 30 % pacientů s AGEP, je dána zvýšenou produkcí IL-5, který je produktem Th2 buněk. V rozvoji AGEP mohou hrát důležitou roli i Th17 buňky produkující IL-17 a IL-22, které podporují proliferaci a diferenciaci keratinocytů, což vede opět ke zvýšené produkci CXCL8. Nedávno objevené skutečnosti naznačují souvislost mezi AGEP a mutací genu IL36RN (Interleukin 36 Receptor antagonist). Tento gen kóduje antagonistu receptoru IL36, což je molekula, která blokuje tvorbu zánětlivých cytokinů. Mutace v tomto genu vedou k nekontrolovatelné signalizaci IL-36 a následně ke zvýšené produkci IL-6, IL-8 a IL-1 a vyššímu riziku vzniku pustulárních erupcí. Současné studie a jejich výsledky naznačují, že pacienti s mutací v genu IL36RN jsou predisponováni k rozvoji AGEP. (Fernando, 2012, Szatkowski and Schwartz, 2015; Hoetzenecker et al., 2016)

Nejčastější příčina: Jako nejčastější příčina AGEP se uvádí aminopeniciliny, chinolony, hydroxychlorochin, sulfonamidy, ketokonazol, flukonazol, diltiazem, terbinafin. (Szatkowski and Schwartz, 2015)

Prognóza: Úmrtnost 2–5 %, většinou u starších pacientů s významnými komorbiditami. Jinak je prognóza pacientů s AGEP dobrá, většina pacientů se uzdraví bez následků. (Fernando, 2012; Brandt and Bircher, 2017)

Rizikové faktory: Rizikové faktory zahrnují především genetickou predispozici, a to mutaci v genu IL36RN. (Szatkowski and Schwartz, 2015)

Diagnóza a diferenciální diagnóza: Důkladná léková anamnéza a klinické vyšetření jsou klíčové. Mikroskopické vyšetření nátěru z pustuly vykazuje neutrofilii a mírnou eozinofilii. Kožní biopsie může vykazovat spongioformní, nebo nespongioformní subkorneální nebo intradermální pustuly, perivaskulární infiltráty s neutrofilii a fokální nekrózu keratinocytů. V identifikaci vyvolávajícího léčiva je užitečný kožní náplastový test. (Torres et al., 2017; Fernando, 2012;)

Diferenciální diagnostika AGEP je založena především na přítomnosti nefolikulárních pustul, což tuto lékovou alergii odlišuje od folikulárních pustulárních onemocnění. Obtížnější je rozlišit AGEP od pustulární psoriázy. Pro pustulární psoriázu je typické, že její nástup je mnohem pomalejší. Je často spojena s osobní nebo rodinnou anamnézou psoriázy. Mezi histologické znaky psoriázy patří parakeratóza, zvýšená mitotická čísla a rozšířené krevní cévy. Pro DRESS jsou typické morbiliformní erytematózní kožní léze, mnohem delší latentní doba a častější orgánové poškození. SJS a TEN jsou charakterizovány epidermálním rozkladem, Nikolského příznakem a postižením sliznic. Někdy je obtížné rozlišit vážné formy AGEP od SJS a TEN. (Fernando, 2012; Szatkowski and Schwartz, 2015)

Management lékové reakce:

- 1. Podpurná léčba:** Identifikace vyvolávajícího léčiva a ukončení jeho podávání je základem terapie. Obnova a zlepšení kožních obtíží se objevuje již několik dní po ukončení podávání vyvolávajícího léčiva. V pustulární fázi se jako podpurná léčba používají vlhké obvazy s antiseptiky, jako prevence infekce. V postpustulární deskvamační péči se používají změkčovadla pro zachování funkce kožní bariéry.
- 2. Kortikoidy:** Léčba topickými kortikoidy koreluje se sníženou dobou hospitalizace. U některých pacientů s těším průběhem byly použity kortikoidy systémově, avšak důkazy o zkrácení délky onemocnění jsou nejasné. (Fernando, 2012; Szatkowski and Schwartz, 2015; Cho and Chu, 2017)

10.2.3 Stevensův – Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN)

SJS a TEN, též nazývaný jako Lyellův syndrom řadíme mezi závažné a život ohrožující lékové alergie postihující především kůži a sliznice. Na základě epidemiologických dat můžeme říci, že jsou vzácné a potencionálně smrtelné. Za hlavní příčinu vzniku SJS a TEN jsou považována léčiva. Avšak dobře zdokumentované jsou i případy, kdy příčinou byla infekce vyvolaná *Mycoplasma pneumoniae* nebo herpes virem. Role genetických faktorů v patofyziologii se opírá o prokázanou asociaci některých alel HLA s výskytem těchto lékových alergií. Diagnostika je založena na přítomnosti klinických příznaků a kožní biopsii vykazující typickou epidermální nekrolýzu v důsledku rozsáhlé apoptózy keratinocytů. Vzhledem k vysokému riziku úmrtí, pacienti se SJS a TEN vyžadují rychlou diagnostiku, vyhodnocení prognózy, pomocí tzv. kritérií SCORTEN (Severity of illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis), identifikaci vyvolávajícího léčiva a specializovanou podpůrnou péči nejlépe na jednotce intenzivní péče. (Harr and French, 2010; Chung et al., 2016)

Kožní léze: Morfologie kožních lézí se mění v závislosti na stádiu onemocnění. Z počátku se kožní léze manifestují jako tmavě purpurové ploché makulární léze, bez soustředných kruhů, charakterizované svěděním a pálením. Později se vyvíjejí papuly a v případě progresu vznikají puchýře podobající se popáleninám II. stupně či opařeninám, s následným oddělováním kůže. Po otevření puchýřů se na povrchu lézí objevují bílé, šedé, nebo nažloutlé filmy a krusty zaschlé krve. Typické je také erozivní postižení sliznic a pozitivní Nikolského příznak v erytematózních oblastech, kdy tlak prstu na *epidermis* vyvolá erozi. Jako SJS označujeme ty případy, kdy dochází k odloučení povrchu těla do 10 %, jako TEN jsou pak klasifikovány ty případy, kde je odloučeno více než 30 %. SJS a TEN se pak překrývají u osob s odloučením 10 až 30 % povrchu těla. (Paulmann and Mockenhaupt, 2015; Schneider and Cohen, 2017; Duong et al., 2017; Lerch et al., 2018; Mustafa et al., 2018)

Obrázek 6. SJS, TEN – makulární léze, puchýře, epidermální nekrolýza, erozivní postižení rtů (Převzato z Çekiç et al., 2016)



Místo/ Distribuce: Nejčastějším místem výskytu kožních lézí je trup, krk, obličej, horní končetiny. Eroze sliznic vzniká až u 90 % pacientů a její výskyt již v počátečních fázích představuje výrazné riziko progresse SJS do TEN. Postižení genitální sliznice se vyskytuje u 40–60 % pacientů, narušení oční sliznice se projeví až u 85 % pacientů a postižení dutiny ústní přibližně u 50 % pacientů. (Paulmann and Mockenhaupt, 2015; Brandt and Bircher, 2017; Lerch et al., 2018)

Symptomy: Prodromální symptomy zahrnují příznaky připomínající chřipku, horečku, malátnost, artralgie, anorexii. V počáteční fázi erytém, puchýře, nebo eroze postihují sliznici nosohltanu, orofaryngu, očí a pohlavních orgánů, což je spojeno s pocitem bodavosti, který postupně s erozí přechází ve výraznou bolest. Pro rty je typická podélná ruptura, kde hemoragické eroze kryjí šedo bílé pseudomembrány. Postižení oční sliznice se projevuje hyperémií a citlivostí na

světlo. Kožní léze začínají na trupu a postupně se rozšiřují na krk, obličej a horní končetiny. Rozsah postižení definuje klinickou diagnózu i prognózu. Viscerální postižení se skládá z přechodného zvýšení jaterních nebo renálních enzymů a epiteliální nekrózy bronchiálního a zažívacího traktu. Akutní selhání orgánů je vzácné a je třeba vždy vyšetřit a zdokumentovat přítomnost bakteriální nebo virové superinfekce. Nejčastější příčinou úmrtí je však septikémie, vyplývající z narušení kožní a slizniční ochranné bariéry. (Teo and Walsh, 2016; Duong et al., 2017)

Latence: Nejčastěji se pohybuje okolo 4 až 28 dní. (Brandt and Bircher, 2017)

Epidemiologie: SJS a TEN představují velmi vzácná onemocnění, která jsou obvykle, ale ne výlučně, vyvolána léčivý. Incidence se v závislosti na populaci pohybuje mezi 1,5 až 1,8 na milion obyvatel. Ženy bývají postiženy častěji než muži. Onemocnění se může objevit v jakémkoliv věku, i když děti a mladí dospělí bývají postiženi méně než starší osoby. Riziko úmrtnosti pro SJS, SJS/TEN a TEN dosahuje 9 %, 29 % a 45 %. Riziko úmrtí stoupá s věkem, s již existujícími komorbiditami, s hematologickými malignitami, se vznikem septikémie či pneumonie, s tuberkulózou a se selháním ledvin. (Paulmann and Mockenhaupt, 2015; Hsu et al., 2016; Lerch et al., 2018)

Farmakogenetika: Asociace HLA alel se SJS a TEN představuje komplexní problém, který je studován v různých populacích a v různém etnickém prostředí. Jako první byla objevena velmi silná asociace mezi HLA – B*1502, SJS, TEN a karbamazepinem u čínské populace. Tato asociace byla potvrzena v různých zemích jihovýchodní Asie, jako je Thajsko, Malajsie, Singapur, Hongkong a Indie. Na základě těchto poznatků bylo odhaleno mnoho dalších vazeb mezi HLA alelami a výskytem závažných a život ohrožujících reakcí v různém etnickém prostředí. Statisticky významná asociace HLA – B*1502 s jinými antiepileptiky způsobujícími SJS a TEN byla prokázána u čínské populace. Např. asociace HLA – B*1502 a oxkarbazepin potvrzena ve 100 % případů, fenytoin ve 30,8 % a lamotrigin ve 33 % případů SJS či TEN. Další významnou asociaci představuje HLA – B*5801, allopurinol a vznik závažných a život ohrožujících reakcí u čínské, japonské, thajské, korejské a evropské populace. (Chung et al., 2016; Lerch et al., 2018)

Tabulka 2. Vybrané asociace SJS/TEN a HLA alel (Převzato a upraveno z Chung and Hung, 2012; Chung et al., 2016)

Léčivo	HLA alela	Hypersenzitivní reakce	Etnická příslušnost
allopurinol	B*5801	SJS/TEN	Číňané, Thajci, Korejci, Evropané
karbamazepin	B*1502	SJS/TEN	Číňané, Thajci, Indové, Malajci
karbamazepin	B*1511	SJS/TEN	Japonci, Korejci, Číňané
karbamazepin	A*3101	SJS/TEN	Japonci
methazolamid	B*5901	SJS/TEN	Korejci, Japonci
oxkarbazepin	B*1502	SJS/TEN	Číňané
oxikam	A*2, B*12, B*73	TEN	Evropané
fenytoin	B*1502	SJS/TEN	Číňané, Thajci
sulfamethoxazol	B*38	SJS/TEN	Evropané
sulfonamidy	A29, B12, DR7	TEN	Evropané

SJS – Stevens – Johnson Syndrome – Stevensův – Johnsonův syndrom; TEN – Toxic Epepidermal Necrolysis – toxická epidermální nekrolýza

Patogeneze: V uplynulých letech se značně zlepšilo chápání patogeneze SJS a TEN. Patogeneze je značně složitá, spousta mechanismů je doposud nejasných a mnoho faktorů, které přispívají k epidermální nekrolýze, musí být stále identifikováno, zejména u virových a autoimunitních forem epidermální nekrolýzy, které se netýkají léčiv. Z imunologického hlediska je SJS a TEN považována za imunopatologickou reakci typu IVc zprostředkovanou převážně CD8+ T lymfocyty, monocyty/makrofágy, NK buňkami. Na patogenezi se podílí také zhoršená regulační funkce T buněk (T – reg), Th17 buňky, cytotoxické granule, jako perforin, granzym B, granulysin a TNF α . Histopatologie u SJS a TEN prokázala, že apoptóza keratinocytů je patogenním základem plošného oddělování *epidermis* pozorovaného u těchto závažných a život ohrožujících lékových exantémů. (Harr and French, 2010; Kinoshita and Saeki, 2016; Schneider and Cohen, 2017; Lerch et al., 2018)

- **CD8+ T lymfocyty/NK buňky/monocyty**

Zásadní roli v patogenezi SJS a TEN hrají cytotoxické CD8 + T lymfocyty, které taktéž dominují v puchýřové tekutině pacientů, především v raných fázích, kdežto přítomnost monocytů/makrofágů je typická spíše pro progresivnější stádia kožních lézí. Předpokládá se, že dominantní přítomnost CD8+ T buněk souvisí s jejich rolí v apoptóze keratinocytů, na rozdíl od monocytů. Dalšími buňkami, které dominují v infiltraci puchýřové tekutiny, jsou NK buňky, které zde vystupují jako přirození zabíječi a taktéž se podílí na apoptóze keratinocytů. Přítomnost CD 14+ monocytů, exprimujících CD80, CD86 a CD137 pak funguje tak, že zvyšuje škodlivé účinky CD8+ T buněk. (Harr and French, 2010; Kinoshita and Saeki, 2016; Lerch et al., 2018)

- **T – reg buňky**

Předpokládá se, že zvýšená aktivita T buněk koreluje se sníženou regulační funkcí T – reg buněk a stimulační aktivitou monocytů. Samotné CD8+ T buňky nejsou specifické pro SJS či TEN a účastní se patogeneze i jiných lékových reakcí. Proto snížená funkce T – reg buněk při zvyšování CD8+ T buněk může být definujícím faktorem pro SJS a TEN. Mechanismus vedoucí ke snížení funkce T – reg je neznámý, ale je prokázána ztráta inhibice CD8+ T buněk a snížená funkce T – reg buněk v akutní fázi SJS či TEN. (Kinoshita and Saeki, 2016)

- **Th17 buňky**

Th17 buňky představují podskupinu CD4+ buněk. Tyto buňky produkují především IL-17 a IL-22. U pacientů se SJS a TEN bylo popsáno zvýšené množství CD4+ T buněk produkujících tyto interleukiny, ve srovnání se zdravými jedinci či jedinci s výskytem makulopapulózního exantému. Mezi Th17 buňkami existuje také podmnožina buněk, které jsou rezidentními kožními buňkami a mají schopnost regulovat chemotaxi neutrofilů a jiných zánětlivých leukocytů ovlivňujících poškození kůže. Touto funkcí se podílí především na časně fázi onemocnění. (Kinoshita and Saeki, 2016; Lerch et al., 2018)

- **FasR (Fas Receptor) – FasL interakce, perforin a granzym B**

CD8+ T buňky a NK buňky využívají k likvidaci cílové buňky různé mechanismy. Jedním z nich je interakce mezi Fas ligandem a Fas receptorem, kdy Fas ligand se jako transmembránový protein exprimuje na povrchu CD8+ T lymfocytů a NK buněk a Fas receptor je na řadě buněčných membrán. Interakce mezi tímto receptorem a ligandem pak vede k aktivaci receptoru a následné kaspázové kaskády, která končí apoptózou cílové buňky. CD8+ T buňky a NK buňky dále obsahují cytotoxická granula, jako je perforin a granzym B. Perforin je bílkovina, která vytváří v membráně buněk póry, kterými následně vstupuje granzym B, který indukuje apoptózu. Význam interakce mezi Fas ligandem a Fas receptorem v patogenezi SJS a TEN může být kontroverzní. Neprokázano se, že by lymfocyty přítomné v puchýřové tekutině při rozsáhlé epidermální nekrolýze vykazovaly vysoké hladiny Fas ligandu, na rozdíl od zvýšené hladiny granzymu B a perforinu. (Chung and Hung, 2012; Szatkowski and Schwartz, 2015; Kinoshita and Saeki, 2016; Lerch et al., 2018)

- **Rozpustné cytotoxické proteiny: sFasL (soluble Fas Ligand), granulysin**

Rozpustné cytotoxické proteiny jsou zodpovědné za nepřímou buněčnou smrt, bez nutnosti kontaktu s buňkami. Rozpustný Fas ligand je produkován keratinocyty nebo mononukleárními buňkami periferní krve a je zodpovědný za spuštění apoptózy interakcí s membránově vázaným Fas receptorem na keratinocytech. Výsledkem je apoptóza keratinocytů, která probíhá stejným způsobem jako při klasické interakci Fas ligandu s Fas receptorem. Míra, s jakou se účastní tento mechanismus patogeneze SJS a TEN, není doposud plně objasněna. (Harr and French, 2010; Kinoshita and Saeki, 2016; Lerch et al., 2018)

Granulysin je 15kD kationický protein, který je sekernován spolu s perforinem a granzymem B CD8+ T buňkami a NK buňkami a je primárně zodpovědný za apoptózu keratinocytů. Tento fakt je podpořen skutečností, že hladina granulysinu v puchýřové tekutině pacientů je mnohem vyšší než hladina Fas ligandu, perforinu či granzymu B, a sérové hladiny jsou přímo úměrné

závažnosti kožních lézí. Zásadní role granulysinu v apoptóze keratinocytů, byla ve studiích ještě podpořena aplikací granulysinu myším, což vedlo k rozšířené epidermální nekrolýze. Mechanismus, kterým granulysin indukuje apoptózu, spočívá v narušení mitochondriálních membrán. Granulysin má však i protinádorové, antimikrobiální, chemotaktické a prozánětlivé vlastnosti. (Su et al., 2014; Kinoshita and Saeki, 2016; Lerch et al., 2018)

- **TNF α , INF γ a ostatní cytokiny/chemokiny**

Monocyty/makrofágy, T lymfocyty produkují rozpustné a apoptické proteiny. Ty se mohou podílet na epidermální nekrolýze u pacientů se SJS či TEN. Mezi cytokiny podílející se na apoptóze keratinocytů patří především TNF α , který následně aktivuje TNF receptor a tato interakce indukuje apoptózu. Role cytokinů v patogenezi SJS a TEN dále spočívá v iniciování a zesílení apoptózy indukovaním produkce jiných cytokinů. Lékově specifické CD8+ T lymfocyty produkují INF γ , který stimuluje monocyty/makrofágy a T lymfocyty k tvorbě dalších cytokinů podporujících zánět, jako jsou TNF příbuzné ligandy indukující apoptózu, a to TRAIL ligand (Tumor necrosis factor – related apoptosis – inducing ligand) a slabý induktor apoptózy TWEAK ligand (Tumor necrosis factor related weak inducer of apoptosis). Dále TNF α a INF γ zvyšují tvorbu indukovatelné NO – syntázy a expresi Fas ligandu a podílí se na Fas ligandem zprostředkované apoptóze keratinocytů. Přítomnost ostatních cytokinů/chemokinů v kožních lézích a v puchýřové tekutině může ovlivnit proliferaci, aktivaci a regulaci T buněk. (Schneider and Cohen, 2017; Kinoshita and Saeki, 2016; Lerch et al., 2018)

- **CD94/NKG2C+**

U pacientů v průběhu akutní fáze SJS a TEN byla prokázána zvýšená hladina CD94/NKG2C+ cytotoxických T lymfocytů a NK buněk. Na druhou stranu, keratinocyty těchto pacientů exprimují na svém povrchu HLA - E. Interakce mezi specifickým receptorem T buněk, NK buněk a HLA – E na povrchu keratinocytů může vést k apoptóze těchto keratinocytů. (Chung et al., 2016; Kinoshita and Saeki, 2016; Lerch et al., 2018)

Nejčastější příčina: Nejčastější příčinou SJS a TEN jsou léčiva. Mezi nejrizikovější léčiva řadíme karbamazepin, allopurinol, sulfonamidová antibiotika, lamotrigin, nevirapin, fenobarbital, fenytoin, kortikoidy a nesteroidní antiflogistika (meloxicam, piroxicam, tenoxicam). (Harr and French, 2010; Brandt and Bircher, 2017; Lerch et al., 2018)

Až u 20 % případů není možné příčinu vzniku SJS a TEN přesně identifikovat. Bylo odhaleno také spojení mezi SJS, TEN a určitými infekcemi (HIV, *Mycoplasma pneumoniae*, *Herpes simplex virus*). (Harr and French, 2010; Lerch et al., 2018)

Prognóza: SJS a TEN představují závažná a život ohrožující onemocnění. Závažnost a prognóza mohou být vymezeny použitím kritérií SCORTEN. Jedná se o stupnici, jejímž úkolem je na základě sedmi parametrů posoudit riziko mortality konkrétního pacienta. SCORTEN je měřítkem závažnosti onemocnění především pro toxickou epidermální nekrolýzu. Konečná hodnota skóre závisí na přítomnosti rizikových faktorů. Čím vyšší je skóre, tím vyšší je riziko úmrtí pacienta. Absence rizikového faktoru je stanovena jako nula a přítomnost rizikového faktoru je zaznamenána jako jedna. SCORTEN se tedy pohybuje od nuly do sedmi identifikovaných rizikových faktorů. Měřítko by mělo být na konkrétního pacienta aplikováno ideálně první a třetí den hospitalizace, aby posouzení rizika úmrtnosti bylo co nejpřesnější. (Harr and French, 2010; Schneider and Cohen, 2017)

Tabulka 3. SCORTEN (Převzato a upraveno z Harr and French, 2010; Schneider and Cohen, 2017)

Rizikové faktory	Hodnoty	Skóre	SCORTEN	Mortalita %
1) Věk	≥ 40	0/1	0–1	3,2
2) Srdeční frekvence	≥ 120/min	0/1	2	12,1
3) Nádorové onemocnění		0/1	3	35,8
4) Míra postižení tělesného povrchu	≥ 10 %	0/1	4	58,3
5) Hladina močoviny v séru	≥ 10 mmol/l	0/1	> 5	90,0
6) Hladina bikarbonátu v séru	< 20 mmol/l	0/1		
7) Hladina glukózy v séru	≥ 14 mmol/l	0/1		

Komplikace u akutních forem SJS a TEN jsou spojeny s mnohočetným postižením orgánů. Nejčastější komplikací, a i příčinou úmrtí, je sepsis. Akutní fáze SJS a TEN může být spojená také s plicní dysfunkcí, renální dysfunkcí, s puchýřnatým poškozením jícnu a s vulvovaginální erozí. Akutní oční komplikace jsou pozorovány u většiny pacientů se SJS a TEN. Neobvyklé nejsou ani dlouhodobé následky, jako jsou změny pigmentace, zjizvení kůže, chronický ekzém, ztráta vlasů, zhoršení zraku, včetně slepoty, gastrointestinální vředy, uretrální a vaginální stenózy. (Mustafa et al., 2018; Lerch et al., 2018)

Rizikové faktory:

- genetická predispozice (HLA)
- pohlaví (ženy > muži)
- věk (≥40)
- polyfarmakoterapie
- imunosuprese (Lerch et al., 2018)

Diagnóza: Diagnóza různých stupňů epidermální nekrolýzy je založena především na klinickém hodnocení ve spojení s odpovídajícími histopatologickými nálezy. Všechny tři formy epidermální nekrolýzy jsou charakterizované rozšířenou tvorbou puchýřů na erytematózní kůži a plochými, tzv. atypickými, lézemi. Ve většině případů jsou zasaženy sliznice. Stupeň postižení kůže se určuje na základě celkového počtu všech puchýřů, na základě plochy částečně či plně oddělené kůže a na základě pozitivního Nikolského příznaku. Typickým histologickým nálezem je masivní epidermální nekrolýza ve všech vrstvách *epidermis* a řídký dermální zánětlivý infiltrát. Diferenciace SJS, SJS/TEN a TEN na základě histopatologických nálezů možná není. (Harr and French, 2010; Orime, 2017; Lerch et al., 2018)

Diferenciální diagnóza: Diferenciální diagnostika může být problematická. Řada jiných onemocnění může přímou diagnostiku SJS a TEN komplikovat. Je třeba se zaměřit na klinické i histopatologické znaky SJS a TEN a ty rozlišit od znaků *erythema exudativum multiforme major*, některých autoimunitních onemocnění, stafylokokového syndromu opažené kůže, akutní generalizované exantematózní pustulózy a generalizovaného fixního lékového exantému. (Lerch et al., 2018)

Multiformní erytém (EM – *Erythema multiforme*) lze rozlišit od SJS a TEN na základě klinické prezentace i na základě histopatologických nálezů. EM vykazuje typickou akrální distribuci a vyznačuje se typickými lézemi se soustřednými kruhy, připomínající duhovku a atypickými vyvýšenými lézemi. Oddělování kůže představuje méně, než 10 %. Existují dvě varianty EM. EM *minor* se žádným anebo pouze s jedním místem poškozené sliznice a EM *major* se dvěma anebo více místy poškozené sliznice, avšak menšího rozsahu. Na rozdíl od SJS a TEN, kdy postižení sliznic je mnohem rozsáhlejší. Z histologického hlediska je pro EM typický hustý infiltrát na dermoepidermálním rozhraní, skládající se převážně z lymfocytů a histiocytů, a nekonečná subendoteliální nekróza. Typická je také poměrně častá recidiva EM, a to až v 30 % případů, naopak u SJS a TEN se recidiva odhaduje na 3 až 4 % a nejčastější příčinou jsou systémově podaná léčiva. V případě EM je příčinou spíše *Herpes simplex virus*. (Roujeau, 1997; Léauté-Labréze et al., 2000; Orime, 2017; Lerch et al., 2018)

Lineární IgA bulózní dermatóza je autoimunitní bulózní onemocnění, které se klinicky prezentuje obdobně jako SJS a TEN. Typické jsou puchýře i postižení sliznic. Histopatologicky je onemocnění charakterizováno depozity lineárních IgA na dermoepidermálním rozhraní. Existují spontánní, ale i lékem indukované formy. Jako hlavní příčina byly identifikovány fenytoin a vankomycin. (Lerch et al., 2018)

Systémový lupus erythematoses je multiorgánové autoimunitní onemocnění, které představuje další diagnostický problém při rozlišování SJS a TEN. Diagnostika se v tomto případě opírá o klinickou anamnézu, a především histopatologickou analýzu, založenou na průkazu antinukleárních protilátek, a to přímou a nepřímou imunofluorescencí a sérologií. SJS a TEN může také být počátečním projevem *lupus erythematoses* bez předchozího užívání relevantních léků. Proto je i u některých pacientů označován jako příčina SJS a TEN. (Yu and Chang, 2014; Lerch et al., 2018)

Reakce štěpu proti hostiteli může taktéž připomínat TEN. V obou případech jsou převládajícími zánětlivými buňkami, nacházejícími se v puchýřové tekutině, CD8+ T lymfocyty. Nicméně v případě reakce štěpu proti hostiteli byl prokázán hustší zánětlivý kožní infiltrát, který obsahoval vyšší počet CD4+ T lymfocytů. (Orime, 2017; Lerch et al., 2018)

Stafylokokový syndrom opařené kůže je puchýřovité onemocnění spojené s oddělováním kůže a častým postižením sliznic, které vyvolává *Staphylococcus aureus* produkující exfoliativní toxiny. Postihuje zpravidla děti a zřídka se vyskytuje u dospělých. Typické je intraepidermální štěpení pod rohovou vrstvou bez typických nekrotických keratinocytů pozorovaných u SJS s TEN. (Mishra et al., 2016; Lerch et al., 2018)

Generalizovaný fixní lékový exantém vykazuje odlišný typ kožních lézí. Jedná se o ohraničené červenohnědé kožní léze s puchýři nebo bez puchýřů, nebo alternativně pigmentované kožní oblasti s občasným postižením sliznic. Histopatologická vyšetření prokázala vyšší počet CD4+ T lymfocytů v kožních lézích než u SJS a TEN. Onemocnění je doprovázeno apoptózou keratinocytů, stejně jako u SJS a TEN, ačkoliv u fixního lékového exantému byl prokázán vyšší

výskyt dermálních eozinofilů a melanofágů. Dále rozhodující je hladina intraepidermálního a sérového granulysinu. V případě SJS a TEN je vždy vyšší. (Cho et al., 2014, Lerch et al., 2018)

Akutní generalizovaná exantematózní pustulóza je charakterizovaná četnými a nefolikulárními pustulami difuzně rozšířenými. Pouze občas se vyskytují bulózní léze. Typická je dermální neutrofilie a eozinofilie. Kožní biopsie ukazuje typické subkorneální a intraepidermální pustuly. (Lerch et al., 2018)

Management lékové alergie:

1. **Podpůrná léčba:** Identifikace a ukončení podávání léčiva je předpokladem úspěšné terapie. Je doporučeno pacienta hospitalizovat na jednotce intenzivní péče, s důrazem na sledování plicních a ledvinových funkcí. Důležitá je také kontrola rovnováhy elektrolytů, kontrola bolesti a prevence vzniku infekce.
2. **Péče o rány:** Doposud nebyl vytvořen konsensus ohledně optimální péče o rány. Některá pracoviště spíše preferují chirurgické čištění ran a odstranění nekrotických tkání z ran, oproti tomu jiná pracoviště nechávají oddělenou kůži na místě, aby fungovala jako tzv. biologický obvaz. K léčbě ran se používá gáza impregnovaná vazelínou anebo neadherentní gáza s nanokrystalickým stříbrem. V případě gáz nebyla provedena žádná kontrolovaná studie. Některá pracoviště se mohou pro jeden produkt rozhodnout oproti druhému na základě dostupnosti, zkušeností a na základě frekvence nutnosti převazu. Např. gáza s nanokrystalickým stříbrem může být ponechána na svém místě mnohem déle.
3. **Tekutiny a výživa:** Požadavky na udržení objemu tekutin jsou o 30 % nižší než u pacientů s popáleninami v podobném rozsahu. Doporučuje se tekutiny doplňovat roztokem elektrolytu a albuminovým roztokem. Tekutiny se doplňují tak, aby byl udržován močový výkon 0,5 až 1 ml/kg/h. Bylo také doporučeno dodržovat pokojovou teplotu 30–32°C. Nutná je i adekvátní nutriční výživa, vzhledem k hypermetabolickému stavu a ztrátám bílkovin. Doporučeno je podávat 20–25 kcal/kg/den v časně fázi onemocnění a 25–30 kcal/kg/den v období regenerace. Způsob podávání

výživy závisí na stavu pacienta, buď se podává perorálně, anebo nasogastrickou sondou.

4. **Systémové podání kortikoidů:** Použití kortikoidů v terapii SJS a TEN je rozporuplné. Avšak neustále představuje nejpoužívanější terapii SJS a TEN. Existují studie, které naznačují, že jejich podávání může zvýšit riziko infekce a úmrtí, avšak existují také studie, které říkají, že jejich použití vede ke kontrole onemocnění, a tím k lepší kontrole infekce a léčbě ran.
5. **Intravenózní imunoglobulin:** Údaje o terapii intravenózním imunoglobulinem a jeho schopnosti snížit riziko úmrtí jsou rozporuplné. Předpokládá se, že úspěšnost terapie souvisí především s podanou dávkou. U studií, které prokazovaly neúspěšnost terapie, se dávky pohybovaly kolem 2 g/kg, naproti tomu studie potvrzující úspěšnost terapie při použití intravenózního imunoglobulinu byly spojené s podáváním 2,8 g/kg až 4 g/kg. Vždy je třeba ke každé terapii optimalizovat podpůrnou léčbu a zvážit rizika u každého pacienta před zahájením léčby.
6. **Inhibitory TNF α** – etanercept, infliximab: Výsledky léčby naznačují, že inhibitory TNF α mohou zastavit progresi oddělování kůže a vyvolat opětovnou epitelizaci. Navíc se zdá, že snižují i riziko úmrtí.
7. **Cyklosporin A:** Může zpomalit progresi onemocnění a výsledky léčby také naznačují, že může snížit riziko úmrtí ve srovnání s prediktivními hodnotami SCORTEN.
8. **Plazmaferéza:** Existuje několik případů, které naznačují, že použití plazmaferézy u pacientů se SJS a TEN může být prospěšné. Nebylo však zjištěno žádné statisticky významné snížení úmrtnosti, či zkrácení doby hospitalizace. (Harr and French, 2010; Chong and Chao, 2017; Schneider and Cohen, 2017)

11 IDENTIFIKACE LÉKOVÉHO ALERGENU

11.1 *Diagnóza lékové alergie*

Diagnostika lékové alergie je jednoznačně založena na důkladné anamnéze, na klinických projevech a pokud možno i na *in vivo* testech a některých *in vitro* biologických testech. Samotná diagnóza hraje zásadní roli v léčbě lékové alergie, ale konečná diagnóza, včetně identifikace vyvolávajícího léčiva, je vhodná pro zavedení preventivních opatření, které eliminují riziko opakovaného vzniku lékové alergie. (Demoly et al., 2014)

Klinické nástroje, které umožňují definitivní diagnózu, zahrnují standardizované kožní testy (prick test, intradermální test), provokační testy, epikutánní testy a *in vitro* testy. Metody určené k identifikaci vyvolávajícího léčiva nejsou vždy spojeny se 100 % negativní prediktivní hodnotou, a to obzvláště u závažných a život ohrožujících reakcí. Prakticky žádný současný test nemá dostatečnou citlivost a specifickou, aby dokázal plně vyloučit vznik lékové alergie po podání konkrétního léčiva. (Špičák a Panzner, 2004; Demoly et al., 2014; Duong et al., 2017)

11.2 *Identifikace lékového alergenu u imunopatologické reakce IV. typu*

11.2.1 Epikutání test

Základem identifikace je důkladná léková chronologická anamnéza pacienta a klinické vyšetření. Dále zlatým standardem zůstává použití epikutánních (plátkových, patch) testů. Pozitivní reakce se opírá o vývoj lokalizované zánětlivé odezvy, vznikající po penetraci léčiva do kůže. Léčivo způsobuje aktivaci lékově specifických T buněk, které pak působí jako cytotoxické a efektorové buňky, a také způsobuje nábor zánětlivých buněk což vede k tvorbě papul, vezikul, pustul. Jde o mikroexpozici v alergologické neiritativní koncentraci látky ve vhodném vehikulu ve vlhké komůrce, což usnadňuje penetraci. Zatím

nebyl stanoven standardizovaný protokol o množství léku, nebo vehikulu v testovací náplasti, ale často se používá 10 % nativního léčiva ve vazelině. Existují lékové rutinní testy, které složí k identifikaci nejznámějších lékových alergenů, a speciální testy, které se připravují v závislosti na konkrétním lékovém alergenu. Náplasti se zpravidla umísťují do oblasti zad na 24 až 48 hodin. Výsledek odečítáme okamžitě po sejmutí a pak denně po dobu 5 až 6 dní. Výhodou tohoto testu je především bezpečnost, kdy je minimální riziko vzniku relapsu nebo závažné reakce. Úspěšnost identifikace lékového alergenu je různá. Ze současných studií vyplývá, že vyšší úspěšnost identifikace lékového alergenu byla u pacientů s makulopapulózním exantémem, nebo u pacientů s DRESS či AGEP. V případě SJS a TEN je úspěšnost mnohem nižší. V současné době je pozitivní epikutánní test spolehlivým indikátorem vedoucím ke vzniku zánětlivé reakce v kůži, zatím co negativní výsledek testu nevylučuje reakci přecitlivělosti. (Pichler and Tilch, 2004; Duong et al., 2017; Lerch et al., 2018)

11.2.2 Alergologické kožní testy

Další možnost identifikace alergenu představuje prick test a intradermální test. Tyto testy řadíme mezi standartní kožní testy, jejichž prostřednictvím je možné identifikovat alergen zodpovědný za vznik hypersenzitivní reakce. Oba testy se obvykle provádí na předloktí. Prick test se provádí tak, že se na pokožku nanese kapka alergenového extraktu. Mezi jednotlivými kapkami je třeba dodržovat aspoň 3 cm vzdálenosti, aby nedošlo k překrytí jednotlivých reakcí. Dále se k provedení testu používají standardizované lancety, jejichž hrot se umístí do středu kapky a s mírným zatlačením se naruší vrchní vrstva kůže. Intradermální test je založen na intradermální aplikaci alergenu prostřednictvím inzulínové stříkačky, aby vznikl pupen o průměru cca 3 mm, a mezi jednotlivými vpichy je třeba dodržovat vzdálenost aspoň 5 cm. Hodnocení kožních testů by měl provádět zkušený lékař, nejlépe alergolog. Výsledek se odečítá po 15 minutách. Za jednoznačně pozitivní výsledek se u prick testu zpravidla považuje vznik intradermálního edému o průměru ≥ 3 mm. U intradermálního testu je obvykle za jednoznačnou známku positivity považován vznik edému o průměru

≥ 5 mm. Tyto testy reprezentují vhodný způsob k identifikaci lékového alergenu v případě makulopapulózního exantému a fixního lékového exantému. Jejich použití je, vzhledem k riziku relapsu, u DRESS, AGEP, SJS a TEN nedoporučeno. Orální provokační test je v případě SJS a TEN plně zakázán. (Špičák a Panzner, 2004; Demoly et al., 2014; Duong et al., 2017)

11.2.3 Lymfocytární transformační test (LTT – Lymphocyte Transformation Test) a ELISPOT (Enzyme – Linked immunoSPOT assay)

In vitro testy se používají k měření aktivace T lymfocytů v periferní krvi. Jsou popsány dvě metody identifikace vyvolávajícího léčiva, a to lymfocytární transformační test a ELISPOT. LTT určuje proliferaci lékově specifických T buněk po stimulaci podezřelým léčivem. Po odběru krve, následné úpravě vzorku a přidání testovaného léčiva, dochází k metabolickým změnám např. k syntéze DNA. Samotné měření syntézy DNA je využíváno ke sledování proliferace T lymfocytů za pomoci značení 3^H -thymidinem, nukleotidem, který je inkorporován do nově syntetizované DNA. Thymidin je značen tritiem a množství zabudovaného nukleotidu do buněk představuje míru proliferace buněk, která je měřena scintilačním spektrofotometrem. LTT představuje vhodný test pro identifikaci léčiva, které vyvolalo makulopapulózní exantém, fixní lékový exantém, DRESS a AGEP. Na základě studií bylo prokázáno, že u SJS a TEN má nižší citlivost. Dále LTT test nemusí představovat ideální *in vitro* test pro pacienty, u nichž je naléhavá potřeba identifikace vyvolávajícího léčiva během akutní periody alergické reakce. Jinak LTT test stále zůstává zlatým standardem v identifikaci vyvolávajícího léčiva. (Pichler and Tilch, 2004; Duong et al., 2017; Torres et al., 2017; Lerch et al., 2018)

ELISPOT je citlivá technika detekce antigen specifických T lymfocytů, která je používána k identifikaci vyvolávajícího léčiva především u pacientů se závažnými a život ohrožujícími reakcemi. Existují důkazy, že frekvence uvolňování lékově specifického IFN γ T lymfocyty koreluje s proliferací lymfocytů měřenou pomocí LTT. Zde se IFN γ používá jako imunokorelát pro odpověď CD8+ T lymfocytů, ale mohou být analyzovány i jiné mediátory, jako granzym B

nebo perforin. ELISPOT používá metodu enzymového sendvičového imunosorbentu (ELISA – Enzyme – Linked ImmunoSorbent Assay). Výhodou je, že ELISPOT zachycuje přítomnost cytokinů bezprostředně po sekreci, díky tomu je metoda považována za jednu z nejcitlivějších dostupných metod v identifikaci vyvolávajícího léčiva a je možné ji využít k identifikaci vyvolávajícího léčiva v akutní fázi alergické reakce. K identifikaci vyvolávajícího léčiva u pacientů se SJS a TEN bylo doporučeno použít kombinaci LTT a ELISPOT. (Duong et al., 2017; Lerch et al., 2018; Suthumchai et al., 2018)

12 KAZUISTIKY

12.1 Kazuistika č. 1

Osobní anamnéza: 20letý muž, běloch, s diagnostikovanou deviantní a bipolární poruchou

Léková anamnéza: oxkarbazepin 600 mg/den, po 9 dnech zvýšení dávky na 1200 mg/den

Klinické projevy: Po 18 dnech od počátku podávání oxkarbazepinu se u pacienta objevila horečka, bolest hlavy, bolest úst a hrdla, myalgie, únava. O 2 dny později pacient navštívil pohotovost s bolestivou symetrickou červenofialovou vyrážkou v oblasti obličeje, rtů a krku.

Diagnóza: Při vyšetření byla naměřena teplota 39, 5°C. Byla identifikována přítomnost makul, z nichž některé se vyvinuly do vezikul a puchýřů pokrývajících 10 % povrchu těla. Rty i dutina vykazovaly charakteristické a velmi bolestivé tmavě červené léze, které bránily orálnímu příjmu potravy. Oftalmologické vyšetření odhalilo konjunktivitidu. Laboratorní vyšetření odhalilo zvýšené CRP (C – Reaktivní Protein) 49,35 mg/l (referenční hodnota 3 mg/l), leukocytopenii 3,3 x 10⁹/l (referenční hodnota 4,8-10,8 x 10⁹/l) s lymfopenií 25, 7 % (referenční hodnota 16-50 %). Krční, krevní ani močové kultury nevykazovaly infekční etiologii. Na základě těchto skutečností byl pacientovi diagnostikován SJS.

Management lékové alergie: Vzhledem k distálně se rozšiřujícím kožním lézím byl pacient hospitalizován na JIP (Jednotka Intenzivní Péče) popáleninového centra. Oxkarbazepin byl vysazen, pacient dostával podpůrnou terapii a intravenózní imunoglobulin (imunoglobulin G).

Diskuze: Výskyt SJS je spojen s některými antikonvulzivními přípravky, avšak výskyt SJS po podání oxkarbazepinu je hlášen ojediněle. Definitivní diagnóza je založena na kožní biopsii a histologickém vyšetření, diagnózu lze odvodit z klinických projevů, které se objevují na dvou anebo více sliznicích. Laboratorní vyšetření, např. zvýšené CRP a leukocytopenie, mohou být přínosem pro diagnostiku SJS, ale nejsou potvrzující. Tyto výsledky slouží i k vyloučení dalších příčin SJS.

Rozdíly v metabolismu karbamazepinu a oxkarbazepinu mohou hrát zásadní roli ve frekvenci vzniku a závažnosti SJS. Konkrétně se předpokládá, že tvorba epoxidového metabolitu v případě karbamazepinu je spouštěcím faktorem vzniku SJS. Naopak oxkarbazepin, který se rychle konvertuje konjugací na 10 - hydroxykarbazepin je méně schopný iniciovat imunitní odpověď. Byla však zaznamenána i zkřížená reakce mezi karbamazepinem a oxkarbazepinem. Další důkazy naznačují, že přítomnost alely HLA – B*1502 je spojena s vyšším rizikem SJS, po podání karbamazepinu a oxkarbazepinu alespoň mezi asijskými populacemi. (Khalid et al., 2018)

12.2 Kazuistika č. 2

Osobní anamnéza: 14letý chlapec, léčen na horečku a bolest přibližně 2 týdny

Léková anamnéza: paracetamol 500 mg, podáván po dobu 7 dnů

Klinické projevy: Pacient navštívil oddělení otorinolaryngologie s výskytem bolestivé ulcerace rtů a dutiny ústní, která se u něj objevila před 5 dny a činila mu značné potíže při mluvení a při příjmu potravy. Pacient uvedl, že nejdříve pociťoval pálení, které bylo následováno vznikem vředů, které se objevily nejdříve v dutině ústní, na rtech a později i na jiných částech těla, včetně hrudníku, paží, nohou, stehem a pohlavních orgánů.

Diagnóza: Intraorální vyšetření odhalilo solitární červené a bílé léze s ohraničenými okraji. Horní a dolní ret byl oteklý s hemoragickými krustami a silným krvácením. Patrné bylo také postižení oční sliznice spojené se zarudnutím a vodnatým výtokem. Laboratorní vyšetření odhalilo zvýšené CRP 59,87 mg/l (referenční hodnota 3 mg/l). Vzhledem k výraznému dyskomfortu, který pacient pociťoval nebyla provedena žádná další vyšetření a na základě lékové anamnézy, klinických projevů a fyzikálního vyšetření byla stanovena diagnóza SJS.

Management lékové alergie: Pacient byl léčen pod dohledem dermatologa, a to systémově podávanými kortikoidy po dobu 3 týdnů. Úvodní dávka prednisolonu byla 30 mg 2 x denně. Tato dávka se postupně každý týden snižovala až do úplného vysazení. Na kožní a slizniční léze byla aplikována 3x denně genciánová violeť. Na vředy v dutině ústní byla ještě aplikována mast s obsahem triamcinolonu, a to také 3x denně. Po týdnu léčby došlo u pacienta k významnému zahojení lézí v dutině ústní i na kůži. Druhý týden léčby byly léze téměř zahojené, a to jak v dutině ústní, tak na kůži. Pacient se úplně zotavil přibližně za 40 dnů. (Rajput et al., 2015)

Diskuze: Ačkoliv existuje mnoho rizikových faktorů vedoucích ke vzniku SJS nejčastější příčinou je nepříznivý účinek léčiv. Nejběžnějšími léčivy, která vyvolávají toto onemocnění jsou antikovulziva, antibiotika, allopurinol a nesteroidní antiflogistika. Studie zabývající se analýzou závažných kožních nežádoucích účinků potvrdily riziko vzniku SJS při podávání derivátů oxikamu.

Studie z Německa, Itálie, Portugalska s výjimkou Francie uvádí také jako riziko vzniku SJS podávání paracetamolu. Podávání paracetamolu bylo stanoveno jako potenciálně rizikové především u dětí, a to na základě údajů z průzkumu pediatrických pacientů u nichž se vyskytly závažné kožní nežádoucí účinky. Zvýšené riziko vzniku SJS po podání paracetamolu může být taktéž spojeno s přítomností akutní virové infekce. Tento fakt je však třeba ještě potvrdit dalšími studiemi. (Rajput et al., 2015; Ban et al., 2016)

Tato kazuistika uvádí, že i u potenciálně bezpečných léčiv jako je paracetamol se mohou vyskytnout nebezpečné a život ohrožující nežádoucí reakce. Proto by měli být lékaři při předepisování paracetamolu opatrnější a pacienti by měli být poučeni o možných nežádoucích účincích nesteroidních antiflogistik. (Rajput et al., 2015)

12.3 Kazuistika č. 3

Pacient č. 1

Osobní anamnéza: 47letá žena, po ovariektomii, s diagnostikovanou revmatoidní artritidou, *lupus erythematoses* a fibromyalgií. Před 5 lety byl pacientce diagnostikován TEN po podání sulfamethoxazolu s trimethoprimem, bez zjevných následků.

Léková anamnéza: methotrexát 7,5 mg/ týden, prednison 5 mg/den, chlorochin 200mg/den, sulfasalazin 500 mg/den, xenobiotikum alternativní medicíny

Klinické projevy: Příznaky začaly 3 týdny od počátku podávání xenobiotika používaného v alternativní medicíně na artralgií. Příznaky začaly pruritem a erytémem v bederní oblasti s postupným rozšířením na 75 % povrchu těla, puchýře se objevily později.

Diagnóza: Při příjmu byl identifikován pozitivní Nikolského příznak, postižení oční a bukalní sliznice. Vzhledem k anamnéze pacientky byla diagnostikována TEN.

Management lékové alergie: Léčba byla zahájena intravenózním podáváním methylprednisolonu 80 mg/den po dobu 10 dnů a imunoglobulinu 400 mg/kg/den po dobu 3 dnů. Kožní léze byly ošetřeny chirurgicky, po 7 dnech pacientka vstoupila do remise a po 15 dnech byla propuštěna do domácího léčení.

Pacient č. 2

Osobní anamnéza: 81letý muž, s diagnostikovaným alkoholismem. V 75 letech po podání sulfamethoxazolu a trimethoprimu mu byl diagnostikován překrývající se případ SJS/TEN. Pacient byl hospitalizován týden a propuštěn bez následků.

Léková anamnéza: naproxen 500 mg/den

Klinické projevy: 2 dny od počátku podávání naproxenu se objevily příznaky. Puchýře na erytematózní bázi a příznaky postižení sliznic.

Diagnóza: Pacient byl hospitalizován s kožními lézemi pokrývajícími 20 % povrchu těla, s konjunktivitidou a s vředy na sliznici dutiny ústní. Pozitivní byl rovněž Nikolského příznak. Na základě systému SCORTEN byla vytvořena predikce úmrtnosti pacienta. Pacient dosáhl skóre 4, byl tedy ve vysokém riziku úmrtí. Byly detekovány symptomy septikémie, hyperglykémie, zvýšené hladiny močoviny v séru.

Management lékové alergie: Pacientovi byl podáván intravenózní imunoglobulin 400 mg/kg/den po dobu 5 dnů, avšak 15. den hospitalizace došlo u tohoto pacienta k orgánovému selhání a úmrtí.

Diskuze: SJS a TEN představují velmi vzácná onemocnění s poměrně s vysokým rizikem úmrtí, opakující se onemocnění je ještě vzácnější a bylo hlášeno častěji u pediatrických pacientů. Mechanismy, které by vysvětlovaly proč pacient trpí opakovaně tímto onemocněním nejsou známy. Nicméně je možné, že podání léčiva s podobnou chemickou strukturou pacientům s již prodělaným SJS či TEN mohou vyvolat rekurenci tohoto onemocnění. Další rizikovou skupinou k opětovnému výskytu SJS a TEN jsou pacienti s dysfunkcí imunitního systému nebo s primární imunodeficiencí a imunitní zánětlivou odpovědí na mikrobiální antigeny, jako je *Herpes simplex* virus nebo bakterie *Mycoplasma pneumoniae*. Zásadní roli v opakovaném výskytu také může hrát jaterní metabolismus, včetně cytochromu P450. Může docházet k tvorbě reaktivních metabolitů, které způsobí rekurenci SJS/TEN. Tento fakt byl pravděpodobně příčinou rekurence onemocnění u pacienta č.2. Příčinou pacientova onemocnění bylo podávání naproxenu, ten se metabolizuje přes CYP2C9 a je známo, že aktivita CYP komplexu se s vrůstajícím věkem snižuje, navíc u pacienta byl diagnostikován alkoholismus, který také ovlivňuje funkci CYP komplexu. Nesmíme zapomenout také na přítomnost rizikových HLA alel, které také mohou hrát roli v opakovaném výskytu onemocnění. (Reynoso et al., 2016)

12.4 Kazuistika č. 4

Osobní anamnéza: 30letá žena, erysipel nohy, v historii makulopapulózní exantém po podání flucloxacillinu

Léková anamnéza: flucloxacillin 1500 mg/den

Klinické projevy: 5 dní po zahájení léčby se na krku rozvinul postupně se rozšiřující exantém, následován vysokou horečkou, kolapsem a hypotenzí. Pacientka byla hospitalizovaná a před zahájením léčby prednisolonem 30 mg byl flucloxacillin nahrazen klaritromycinem. Druhý den byla pacientka převezena na JIP s podezřením na TEN se sepsí. Teplota pacientky byla 38 °C, dále zde byl přítomný bolestivý rozšířený erytém, četné pustuly a puchýře. Chybělo postižení sliznic a Nikolského příznak byl negativní, avšak boční tlak na erytematózní pokožku na zádech plných puchýřů vedl k odlupování kůže.

Diagnóza: Byla zvažována diferenciální diagnóza mezi AGEP, SJS a TEN. Kožní biopsie detekovala subkorneální štěpení a subkorneální pustuly, střední až hustý perivaskulární a intersticiální infiltrát. Pustuly vykazovaly spongioformní (houbovité) charakter, spongiózu a neutrofilní exocytózu. Laboratorní vyšetření odhalilo leukocytózu $30 \times 10^9/l$ (referenční hodnota $4,8-10,8 \times 10^9/l$) a zvýšené CRP 119 mg/l (referenční hodnota 3 mg/l)

Management lékové alergie: Hemodynamická a respirační nestabilita byla léčena masivním přívodem tekutin a kyslíkem. Prednisolon byl nahrazen intravenózně podávaným hydrocortizonem 300 mg/ den. Podezření na sekundární infekci způsobenou *Staphylococcus aureus* bylo léčeno intravenózně podávaným klindamycinem, nicméně mikrobiologie opakovaně odebraných vzorků z pustul, krve, močí, nosu či krku byla negativní. Z důvodů zhoršujícího se stavu byla pacientka převezena do centra léčby popálenin. Stav pacientky vyžadoval kardiiovaskulární a respirační podporu, pokračovalo se v podávání hydrocortisonu a klindamycinu. Následovalo potvrzení vzniku sepse a pacientce byl podáván vankomycin 2000 mg/den. Kožní léze byly ošetřovány stříbrnou solí sulfadiazinu v 2 % krému. Postižení pokrývalo 42 % povrchu těla. Opakovaná epitelizace byla pozorována od 5. dne po výskytu první kožní erupce. Během

12měsíčního sledování nedošlo k recidivě a 3 měsíce po propuštění byl pacientce proveden epikutánní test s pozitivním výsledkem pro flucloxacillin.

Diskuze: Diferenciální diagnóza mezi SJS, TEN a AGEP je nezbytná, neboť prognóza a léčba se značně liší. AGEP je charakterizován především horečkou, náhlým výskytem sterilních, nefolikulárních pustul na edematózním erytému a neutrofilii. Slizniční postižení se vyskytuje asi v 20 % případů. Koalescence pustulóz u AGEP může vést k povrchové erozi a odlupování erytematózních oblastí. V literatuře se tento efekt nazývá pseudo – Nikolského znak. AGEP je vyvolán hlavně léčivý a doba latence je, na rozdíl od SJS a TEN, poměrně krátká. Diferenciální diagnóza se tedy opírá o klinické projevy onemocnění, laboratorní a histopatologické vyšetření. Většina pacientů s diagnostikovaným AGEP zůstává stabilní, ačkoli v několika případech byly hlášeny závažné hemodynamické poruchy, které vyžadují intenzivní péči. Závažné a systémové postižení může vyvolat podezření na SJS a TEN. Je třeba si však uvědomit že i masivní neutrofilie může přispět ke vzniku závažných systémových symptomů jako tomu je u našeho pacienta.

V případě našeho pacienta byly pro konečnou diagnózu určující především opakovaná histopatologická vyšetření prokazující smíšený dermální infiltrát, masivní dermální edém a exocytózu neutrofilů bez epidermální nekrolýzy. V případě SJS a TEN jsou epikutánní testy pozitivní pouze příležitostně, proto pozitivní epikutánní test s pustulární reakcí podporuje diagnózu AGEP. (van Hattem et al., 2014)

13 DISKUZE

Hypersenzitivní reakce, vznikající po podání léčiva, představují nepředvídatelné a multifaktoriální onemocnění, které je výsledkem individuální imunitní reaktivity každého člověka a působení vnějších vlivů. Zásadní roli ve vzniku těchto reakcí hrají genetické faktory, jako je systém MHC, a abnormality v metabolismu léčiv. Mezi významné vnější vlivy kromě léčiva, řadíme i virové a bakteriální infekce. (Špičák a Panzner, 2004; Vlček, 2004; Krejsek, 2016; Warrington et al., 2018)

Základní klasifikační systém, vytvořený v 60. letech minulého století imunopatologem Gellesem a Combssem, klasifikuje jednotlivé hypersenzitivní reakce především na základě mechanismu jejich vzniku, na základě výsledné reakce a doby manifestace těchto reakcí. Kromě dobře známých okamžitých reakcí (reakce I. typu) jsou známy tzv. opožděné hypersenzitivní reakce (reakce IV. typu). Ústřední roli v reakcích opožděného typu hrají různé podtypy T lymfocytů. Vzhledem k tomu, že mechanismus těchto reakcí je poměrně složitý, byl vytvořen pro tento typ reakce subklasifikační systém (reakce IVa – IVd). Tento subklasifikační systém zohledňuje výskyt a zapojení jednotlivých populací lymfocytů T a cytokinů do imunopatologické reakce IV. typu způsobené léčivem. (Posadas and Pichler, 2007; Adam et al., 2011; Krejsek, 2016)

K úplnému pochopení patofyziologie hypersenzitivních reakcí opožděného typu je třeba porozumět mechanismu, kterým T lymfocyt rozpozná léčivo jako potencionální antigen. Kromě klasické hapténové a prohapténové hypotézy se v současnosti jako způsob aktivace T lymfocytů léčivem v případě reakce opožděného typu zdá pravděpodobnější tzv. p–i koncept farmakologické interakce. Pro tento fakt hovoří řada důkazů, je známo, že v případě p–i konceptu léčivo nekovalentně interaguje s TCR T lymfocytů, anebo s MHC (I. i II. třídy). Ke vzniku výsledné imunitní odpovědi je však vždy nezbytný kostimulační signál zprostředkovaný interakcí T lymfocytů s příslušným MHC. Tímto způsobem je však možné stimulovat pouze připravené paměťové efektorové T lymfocyty, které vznikly v období senzibilizace. Takové T lymfocyty mají nižší prahovou hodnotu pro aktivaci než buňky naivní. Je třeba ještě připomenout, že MHC jsou vysoce

polymorfni, a proto se taktéž podílí na variabilních interakcích s léčivy. Hrají zásadní roli především ve zprostředkování závažných a život ohrožujících reakcí. Asociace HLA alel s těmito reakcemi představuje komplexní problém, který je poměrně intenzivně studován v různých populacích a v různém etnickém prostředí. Farmakogenetický screening představuje užitečný nástroj k identifikaci rizika vzniku závažných a život ohrožujících reakcí s nejsilnější prediktivní hodnotou. Nepředstavuje však řešení pro všechny populace, neboť výskyt a četnost rizikových alel je nejvíce spojená s asijskou populací. (Pichler, 2006; Pichler, 2008; Adam et al., 2011; Schnyder and Brockow, 2015)

Primárním místem manifestace opožděné hypersenzitivní reakce je kůže a v některých případech i sliznice. Postižení sliznic je spojeno zejména se závažnějšími a život ohrožujícími reakcemi. Nejčastěji bývá postižena sliznice trávicího ústrojí, dýchacích cest, močových cest a sliznice pohlavních orgánů. Kůže a sliznice nejen, že plní funkci fyzikální bariéry, ale jejich součástí je mohutně vyvinutý a vysoce specializovaný imunitní systém. Díky přítomnosti dendritických buněk, monocytů/makrofágů, lymfocytů, krevních a lymfatických cév mohou být kůže i sliznice zapojeny do systémové imunitní odpovědi. Předpokládá se, že zásadní roli v patogenezi opožděných hypersenzitivních reakcí hrají Langerhansovy buňky, dendritické buňky a efektorové paměťové T lymfocyty, které mají mohutné zastoupení především v kůži a mají velmi nízkou prahovou hodnotu aktivace. Dendritické buňky, nacházející se v kůži a na sliznicích, představují velmi účinný nástroj k identifikaci tzv. PAMP a DAMP signálů a následné prezentaci zpracovaných antigenů T lymfocytům. (Schnyder and Brockow, 2015; Krejsek, 2016; Brandt and Bircher, 2017)

Klinická klasifikace lékových exantémů na podkladě imunopatologické reakce IV. typu vychází ze závažnosti těchto reakcí. Mírné kožní lékové reakce vznikají na různém patofyziologickém podkladě a v závislosti na stavu pacienta a okolnostech jsou prakticky život neohrožující. Mezi závažné a život ohrožující reakce řadíme DRESS, AGEP, SJS a TEN. Patofyziologie těchto reakcí je rozdílná, značně složitá a doposud není plně objasněna. DRESS je spojeno s aktivací Th2 lymfocytů a eozinofilii, v případě AGEP je typická zvýšená aktivita CD4+ T lymfocytů doprovázená neutrofilii a za vznik SJS a TEN jsou primárně

zodpovědné CD8+ T lymfocyty, které především prostřednictvím granulysinů způsobují apoptózu keratinocytů. Tyto reakce lze diferencovat také na základě klinických a histopatologických nálezů. Částečně se tyto reakce také liší ve spouštěcích léčivech a v době latence. (Brandt and Bircher, 2017; Musette and Janela, 2017; Lerch et al., 2018; Szatkowski and Schwartz, 2015)

Diferenciální diagnóza těchto reakcí má však svá úskalí a v řadě případů se můžeme setkat s problémem překrývání jednotlivých reakcí. Potvrzení konečné diagnózy je ale nezbytné pro správnou a vhodnou léčbu. Diferenciální diagnóza těchto reakcí se opírá především o rozdílné histopatologické nálezy, klinické nálezy a laboratorní vyšetření. (Orime, 2017; van Hattem et al., 2014)

Nejčastější příčinou těchto reakcí se zdají být antikonvulziva, antibiotika, antiretrovirotika, allopurinol a nesteroidní antiflogistika včetně relativně bezpečného paracetamolu. Téměř ve všech případech je nezbytná identifikace vyvolávajícího léčiva. Existují různé metody, které se liší způsobem provedení a citlivostí v závislosti na reakci. V případě makulopapulózního exantému, fixního lékového exantému, DRESS a AGEP je možné použít k identifikaci léčiva s poměrně vysokou úspěšností epikutánní kožní test, či *in vitro* test transformace lymfocytů, v případě SJS a TEN tyto testy nevykazují dostatečnou citlivost a jako nejvhodnější způsob identifikace lékového alergenu se zdá ELISPOT. Samotná identifikace lékového alergenu je nezbytná především pro prevenci rekurence těchto reakcí. Rekurence je většinou u těchto reakcí vzácná, ale když k ní dojde, tak průběh je většinou velmi závažný. Jako příčinu rekurence můžeme označit léčivo podobné struktury, přítomnost rizikové HLA alely, dysfunkci imunitního systému a změny v metabolismu léčiv. Identifikace vyvolávajícího léčiva je taktéž velmi důležitá pro compliance pacienta v budoucí farmakoterapii. (van Hattem et al., 2014; Rajput et al., 2015; Duong et al., 2017; Lerch et al., 2018)

14 ZÁVĚR

Tato práce poskytuje ucelený přehled o hypersenzitivních reakcích opožděného typu. Hlavním záměrem bylo shrnutí patofyziologie a rizikových faktorů, které vedou k objasnění těchto reakcí a k prevenci vzniku těchto reakcí. Při volbě farmakoterapie pro konkrétního jedince je třeba vždy zhodnotit jak rizikové faktory související s pacientem, tak rizikové faktory související s léčivem. Klíčovým postupem v léčbě těchto neočekávaných reakcí je pak identifikace vyvolávajícího léčiva, obzvláště u závažných a život ohrožujících reakcí, což je nezbytné pro budoucí farmakoterapii těchto pacientů.

15 POUŽITÁ LITERATURA

1. Adam, J., Pichler, W. J. and Yerly, D. (2011) 'Delayed drug hypersensitivity: Models of T – cell stimulation', *British Journal of Clinical Pharmacology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 71(5), pp. 701–707. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03764.x.
2. Baldo, B. A. and Pham, N. H. (2013) 'Drug allergy: Clinical aspects, diagnosis, mechanisms, structure – activity relationships', *Drug Allergy: Clinical Aspects, Diagnosis, Mechanisms, Structure – Activity Relationships*. Springer Science+Business Media, LLC2013, pp. 1–447. doi: 10.1007/978-1-4614-7261-2.
3. Ban, G. – Y. *et al.* (2016) 'Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Associated with Acetaminophen Use during Viral Infections', *Immune Network*, 16(4), p. 256. doi: 10.4110/in.2016.16.4.256.
4. Brandt, O. and Bircher, A. J. (2017) 'Delayed – type hypersensitivity to oral and parenteral drugs', *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 15(11), pp. 1111–1132. doi: 10.1111/ddg.13362.
5. Çekiç, Ş., Canitez, Y. and Sapan, N. (2016) 'Evaluation of the patients diagnosed with Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a single center experience.', *Turk pediatri arsivi*. Turkish Pediatrics Association, 51(3), pp. 152–158. doi: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.3836.
6. Coleman, J. J. and Pontefract, S. K. (2016) 'Adverse drug reactions.', *Clinical medicine (London, England)*. Royal College of Physicians, 16(5), pp. 481–485. doi: 10.7861/clinmedicine.16-5-481.
7. Čihák, R. (2016) *Anatomie 3*. Třetí, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada, s. 559-571. ISBN 978-80-247-5636-3.

8. Dias de Castro, E. *et al.* (2018) 'Overview of Drug Allergy: From Immunogenetic Basis to Practice', *Acta Médica Portuguesa*. Ordem dos Médicos, 31(10), p. 581. doi: 10.20344/amp.10092.
9. Demoly, P. *et al.* (2014) 'International Consensus on drug allergy', *Allergy*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 69(4), pp. 420–437. doi: 10.1111/all.12350.
10. Duong, T. A. *et al.* (2017) 'Severe cutaneous adverse reactions to drugs.', *Lancet (London, England)*. Elsevier, 390(10106), pp. 1996–2011. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30378-6.
11. Emre, S., Ahsen, H. and Aktaş, A. (2017) 'Ornidazole – induced fixed drug reaction on sole: case report and review of the literature', *Cutaneous and Ocular Toxicology*. Taylor & Francis, 36(3), pp. 294–296. doi: 10.1080/15569527.2016.1249796.
12. Fan, W. – L. *et al.* (2017) 'HLA Association with Drug – Induced Adverse Reactions', *Journal of Immunology Research*. Hindawi, 2017, pp. 1–10. doi: 10.1155/2017/3186328.
13. Fernando, S. L. (2012) 'Acute generalised exanthematous pustulosis', *Australasian Journal of Dermatology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 53(2), pp. 87–92. doi: 10.1111/j.1440-0960.2011.00845.x.
14. Ferner, R. E. and McGettigan, P. (2018) 'Adverse drug reactions.', *BMJ (Clinical research ed.)*. British Medical Journal Publishing Group, 363(6), p. k4051. doi: 10.1136/bmj.k4051.
15. Gupta, M. and Gupta, A. (2015) 'Fixed drug eruption to sitagliptin', *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. Springer, 14(1), p. 18. doi: 10.1186/s40200-015-0145-2.

16. Harr, T. and French, L. E. (2010) 'Toxic epidermal necrolysis and Stevens – Johnson syndrome', *Orphanet Journal of Rare Diseases*. BioMed Central, 5(1), p. 39. doi: 10.1186/1750-1172-5-39.
17. Hoetzenecker, W. *et al.* (2016) 'Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding', *Seminars in Immunopathology*. Springer Berlin Heidelberg, 38(1), pp. 75–86. doi: 10.1007/s00281-015-0540-2.
18. Hsu, D. Y. *et al.* (2016) 'Morbidity and Mortality of Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults.', *The Journal of investigative dermatology*. Elsevier, 136(7), pp. 1387–1397. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.023.
19. Chaponda, M. and Pirmohamed, M. (2011) 'Hypersensitivity reactions to HIV therapy.', *British journal of clinical pharmacology*. Wiley – Blackwell, 71(5), pp. 659–71. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03784.x.
20. Chen, C. – B. *et al.* (2018) 'An Updated Review of the Molecular Mechanisms in Drug Hypersensitivity', *Journal of Immunology Research*. Hindawi, 2018, pp. 1–22. doi: 10.1155/2018/6431694.
21. Chung, W. – H., Hung, S. – I. and Chen, Y. – T. (2007) 'Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity', *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. Lippincott Willimas et Wilkins, 7(4), pp. 317–323. doi: 10.1097/ACI.0b013e3282370c5f.
22. Cho, Y. – T. *et al.* (2014) 'Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens – Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features.', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier, 70(3), pp. 539–48. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.015.

23. Cho, Y. – T. *et al.* (2017) 'Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): An Interplay among Drugs, Viruses, and Immune System', *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 18(6), p. 1243. doi: 10.3390/ijms18061243.
24. Cho, Y. – T. and Chu, C. – Y. (2017) 'Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions', *Journal of Immunology Research*. Hindawi, 2017, pp. 1–9. doi: 10.1155/2017/1503709.
25. Chong, I. and Chao, A. (2017) 'Stevens – Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis and Treatment With a Biologic: A Case Report', *The Permanente Journal*, 21, pp. 16-060. doi: 10.7812/TPP/16-060.
26. Chung, W. – H. and Hung, S. – I. (2012) 'Recent advances in the genetics and immunology of Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrosis.', *Journal of dermatological science*. Elsevier, 66(3), pp. 190–6. doi: 10.1016/j.jdermsci.2012.04.002.
27. Chung, W. – H., Wang, C. – W. and Dao, R. – L. (2016) 'Severe cutaneous adverse drug reactions', *The Journal of Dermatology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 43(7), pp. 758–766. doi: 10.1111/1346-8138.13430.
28. Junqueira, C., L., Carneiro, J. a O. Kelley, R. (1997) *Základy histologie*. 7. Jinočany: H&H, s. 23-371. ISBN 80-85787-37-7
29. Kabashima, K. *et al.* (2019) 'The immunological anatomy of the skin', *Nature Reviews Immunology*. Nature Publishing Group, 19(1), pp. 19–30. doi: 10.1038/s41577-018-0084-5.
30. Khalid, K., Kwak, B. S. and Leo, R. J. (2018) 'Oxcarbazepine – Induced Stevens – Johnson Syndrome', *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. Physicians Postgraduate Press, Inc., 20(6), pp. 0–0. doi: 10.4088/PCC.18I02304.

31. Kinoshita, Y. and Saeki, H. (2016) 'A Review of the Pathogenesis of Toxic Epidermal Necrolysis', *Journal of Nippon Medical School*. The Medical Association of Nippon Medical School, 83(6), pp. 216–222. doi: 10.1272/jnms.83.216.
32. Kirsch, B. M. and Cappel, M. A. (2015) 'Acute generalized exanthematous pustulosis induced by mifepristone.', *JAAD case reports*. Elsevier, 1(4), pp. 191–5. doi: 10.1016/j.jdcr.2015.04.001.
33. Klimi, E. (2018) 'A Probable Case of Mucosal Fixed Drug Eruption Following Treatment with Silodosin', *Sultan Qaboos University Medical Journal [SQUMJ]*. Sultan Qaboos University, 18(3), p. 402. doi: 10.18295/squmj.2018.18.03.025.
34. Krejsek, J. (2016) *Imunologie člověka*. 1. Hradec Králové: Garamon, s. 138-240. ISBN 978-80-86472-74-4.
35. Léauté – Labrèze, C. *et al.* (2000) 'Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens – Johnson syndrome.', *Archives of disease in childhood*. BMJ Publishing Group, 83(4), pp. 347–52. doi: 10.1136/ADC.83.4.347.
36. Lee, J. H. *et al.* (2008) 'Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti – tuberculosis drugs.', *Journal of Korean medical science*. Korean Academy of Medical Sciences, 23(3), pp. 521–5. doi: 10.3346/jkms.2008.23.3.521.
37. Lincová, D. a Fagrhalí, H. (2007) *Základní a aplikovaná farmakologie*. 2. Praha: Galén, s. 55-59. ISBN 978-80-7262-373-0.
38. Lerch, M. *et al.* (2018) 'Current Perspectives on Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis', *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. Springer US, 54(1), pp. 147–176. doi: 10.1007/s12016-017-8654-z.

39. Lüllmann, H., Mohr, K. a Hein, L. (2007) *Barevný atlas farmakologie*. 3. Praha: Grada, s. 74. ISBN 978-80-247-1672-5.
40. Lüllmann-Rauch, R. (2012) *Histologie*. 1. Praha: Grada, s. 86-477. ISBN 978-80-247-3729-4.
41. Martínková, J. (2007) *Farmakologie pro studenty zdravotnických oborů*. 1. Praha: Grada, s. 77-79. ISBN 978-80-247-1356-4.
42. Matejuk, A. (2018) 'Skin Immunity', *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*. Springer International Publishing, 66(1), pp. 45–54. doi: 10.1007/s00005-017-0477-3.
43. Mayorga, C. *et al.* (2019) 'Controversies in drug allergy: In vitro testing', *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. Mosby, 143(1), pp. 56–65. doi: 10.1016/J.JACI.2018.09.022.
44. Metyš, K. a Balog, P. (2006) *Marketing ve farmacii*. 1. Praha: Grada, s. 58-59. ISBN 80-247-0830-2.
45. Mishra, A. K., Yadav, P. and Mishra, A. (2016) 'A Systemic Review on Staphylococcal Scalded Skin Syndrome (SSSS): A Rare and Critical Disease of Neonates.', *The open microbiology journal*. Bentham Science Publishers, 10, pp. 150–9. doi: 10.2174/1874285801610010150.
46. Mockenhaupt, M. (2012) 'Epidemiology of Cutaneous Adverse Drug Reactions', *Chemical immunology and allergy*. Karger Publishers, 97(1), pp. 1–17. doi: 10.1159/000335612.
47. Musette, P. and Janela, B. (2017) 'New Insights into Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Pathophysiology', *Frontiers in Medicine*. Frontiers, 4, p. 179. doi: 10.3389/fmed.2017.00179.

48. Mustafa, S. S., Ostrov, D. and Yerly, D. (2018) 'Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Presentation, Risk Factors, and Management', *Current Allergy and Asthma Reports*. Springer US, 18(4), p. 26. doi: 10.1007/s11882-018-0778-6.
49. Naisbitt, D. J., Pirmohamed, M. and Park, B. K. (2003) 'Immunopharmacology of hypersensitivity reactions to drugs', *Current Allergy and Asthma Reports*. Current Medicine Group, 3(1), pp. 22–29. doi: 10.1007/s11882-003-0006-9.
50. Nau, D., Altmayer, N. and Mattner, J. (2014) 'Mechanisms of innate lymphoid cell and natural killer T cell activation during mucosal inflammation.', *Journal of immunology research*. Hindawi, 2014, p. 1–8. doi: 10.1155/2014/546596.
51. Ono, S. and Kabashima, K. (2015) 'Novel insights into the role of immune cells in skin and inducible skin – associated lymphoid tissue (iSALT)', *Allergo Journal International*. Urban & Vogel, 24(6), pp. 170–179. doi: 10.1007/s40629-015-0065-1.
52. Ono, S. and Kabashima, K. (2015) 'Proposal of inducible skin – associated lymphoid tissue (iSALT)', *Experimental Dermatology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 24(8), pp. 630–631. doi: 10.1111/exd.12716.
53. Orime, M. (2017) 'Immunohistopathological Findings of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions', *Journal of Immunology Research*. Hindawi, 2017, pp. 1–5. doi: 10.1155/2017/6928363.
54. Özkaya, E. (2008) 'Fixed drug eruption: state of the art', *JDDG*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 6(3), pp. 181–188. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06491.x.

55. Özkaya, E. and Babuna, G. (2011) 'A Challenging Case: Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthem, Fixed Drug Eruption, or Both?', *Pediatric Dermatology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 28(6), pp. 711–714. doi: 10.1111/j.1525-1470.2011.01656.x.
56. Paulmann, M. and Mockenhaupt, M. (2015) 'Severe drug – induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy', *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 13(7), pp. 625–643. doi: 10.1111/ddg.12747.
57. Pichler, W. J. *et al.* (2006) 'Pharmacological Interaction of Drugs with Immune Receptors: The p-i Concept', *Allergology International*. Japanese Society of Allergology, 55(1), pp. 17–25. doi: 10.2332/allergolint.55.17.
58. Pichler, W. J. (2008) 'The p-i Concept', *World Allergy Organization Journal*. BioMed Central, 1(6), pp. 96–102. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181778282.
59. Pichler, W. J. and Tilch, J. (2004) 'The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity', *Allergy*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 59(8), pp. 809–820. doi: 10.1111/j.1398-9995.2004.00547.x.
60. Posadas, S. J. and Pichler, W. J. (2007) 'Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts', *Clinical & Experimental Allergy*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 37(7), pp. 989–999. doi: 10.1111/j.1365-2222.2007.02742.x.
61. Profaizer, T. and Eckels, D. (2012) 'HLA alleles and drug hypersensitivity reactions', *International Journal of Immunogenetics*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 39(2), pp. 99–105. doi: 10.1111/j.1744-313X.2011.01061.x.
62. Rajput, R. *et al.* (2015) 'Paracetamol induced Steven – Johnson syndrome: A rare case report.', *Contemporary clinical dentistry*. Wolters Kluwer -- Medknow Publications, 6(Suppl 1), pp. S278-81. doi: 10.4103/0976-237X.166838.

63. Randall, T. D. and Mebius, R. E. (2014) 'The development and function of mucosal lymphoid tissues: a balancing act with microorganisms', *Mucosal Immunology*. Nature Publishing Group, 7(3), pp. 455–466. doi: 10.1038/mi.2014.11.
64. Roujeau, J. – C. (1997) 'Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis Are Severity Variants of the Same Disease which Differs from Erythema Multiforme', *The Journal of Dermatology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 24(11), pp. 726–729. doi: 10.1111/j.1346-8138.1997.tb02524.x.
65. Redwood, A. J. *et al.* (2018) 'HLAs: Key regulators of T – cell – mediated drug hypersensitivity', *HLA*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 91(1), pp. 3–16. doi: 10.1111/tan.13183.
66. Reynoso – von Drateln, C. *et al.* (2016) 'Recurrent Toxic Epidermal Necrolysis Syndrome: A Report of Two Cases', *Drug Safety – Case Reports*. Springer International Publishing, 3(1), p. 9. doi: 10.1007/s40800-016-0032-x.
67. Shenfield, G. M. and Jacka, J. (2001) 'Adverse drug reactions.', *Lancet (London, England)*. Elsevier, 357(9255), p. 561. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71713-X.
68. Schnyder, B. and Brockow, K. (2015) 'Pathogenesis of drug allergy – current concepts and recent insights', *Clinical & Experimental Allergy*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 45(9), pp. 1376–1383. doi: 10.1111/cea.12591.
69. Schneider, J. A. and Cohen, P. R. (2017) 'Stevens – Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures', *Advances in Therapy*. Springer Healthcare, 34(6), pp. 1235–1244. doi: 10.1007/s12325-017-0530-y.

70. Şikar Aktürk, A. *et al.* (2014) 'Symmetrical drug – related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by oral metronidazole', *Cutaneous and Ocular Toxicology*. Taylor & Francis, 33(4), pp. 337–338. doi: 10.3109/15569527.2013.823981.
71. Sousa – Pinto, B. *et al.* (2016) 'HLA and Delayed Drug – Induced Hypersensitivity.', *International archives of allergy and immunology*. Karger Publishers, 170(3), pp. 163–79. doi: 10.1159/000448217.
72. Sukasem, C. *et al.* (2018) 'Association between HLA – B Alleles and Carbamazepine – Induced Maculopapular Exanthema and Severe Cutaneous Reactions in Thai Patients', *Journal of Immunology Research*. Hindawi, 2018, pp. 1–11. doi: 10.1155/2018/2780272.
73. Suthumchai, N. *et al.* (2018) 'The measurement of drug – induced interferon γ – releasing cells and lymphocyte proliferation in severe cutaneous adverse reactions', *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 32(6), pp. 992–998. doi: 10.1111/jdv.14890.
74. Szatkowski, J. and Schwartz, R. A. (2015) 'Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update', *Journal of the American Academy of Dermatology*. Elsevier Inc, 73(5), pp. 843–848. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.017.
75. Su, S. – C. *et al.* (2014) 'Cytotoxic Proteins and Therapeutic Targets in Severe Cutaneous Adverse Reactions', *Toxins*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute, 6(1), pp. 194–210. doi: 10.3390/toxins6010194.
76. Špičák, V. a Panzner, P. (2004) *Alergologie*. 1. Praha: Galén, s.289-291. ISBN 80-7262-265-X.

77. Teo, Y. X. and Walsh, S. A. (2016) 'Severe adverse drug reactions.', *Clinical medicine (London, England)*. Royal College of Physicians, 16(1), pp. 79–83. doi: 10.7861/clinmedicine.16-1-79.
78. Torres, M. J. *et al.* (2017) 'Approach to the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: similarities and differences between Europe and North America', *Clinical and Translational Allergy*. BioMed Central, 7(1), p. 7. doi: 10.1186/s13601-017-0144-0.
79. Turk, B. G. *et al.* (2013) 'Adverse cutaneous drug reactions among hospitalized patients: five year surveillance', *Cutaneous and Ocular Toxicology*. Taylor & Francis, 32(1), pp. 41–45. doi: 10.3109/15569527.2012.702837.
80. van Hattem, S., Beerthuis, G. I. and Kardaun, S. H. (2014) 'Severe flucloxacillin – induced acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), with toxic epidermal necrolysis (TEN) – like features: does overlap between AGEP and TEN exist? Clinical report and review of the literature', *British Journal of Dermatology*. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111), 171(6), pp. 1539–1545. doi: 10.1111/bjd.13152.
81. Weiss, D. and Kinaciyan, T. (2019) 'Symmetrical drug – related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE) induced by mefenamic acid.', *JAAD case reports*. Elsevier, 5(1), pp. 89–90. doi: 10.1016/j.jdcr.2018.10.015.
82. Warrington, R., Silviu – Dan, F. and Wong, T. (2018) 'Drug allergy', *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. BioMed Central, 14(S2), p. 60. doi: 10.1186/s13223-018-0289-y.
83. Yu, C. and Chang, C. (2014) 'Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: A critical review', *Journal of Autoimmunity*. Academic Press, 48–49, pp. 10–13. doi: 10.1016/J.JAUT.2014.01.004

16 POUŽITÉ ZKRATKY

AAS	Abacavir Allergy Syndrome, abakavirem indukovaný hypersenzitivní syndrom
AGEP	Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza
APC	Antigen Presenting Cell, antigen prezentující buňka
BALT	Bronchus Associated Lymphoid Tissue, lymfatická tkáň asociované průduškami
BCR	B Cell Receptor, B buněčný receptor
CCR4	CC chemokine Receptor 4, CC chemokinový Receptor 4
CMV	Cytomegalovirus
CRP	C – Reaktivní Protein
DAMP	Damage Associated Molecular Patterns, molekulární vzory asociované s poškozením
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systematic Symptoms, léková reakce s eozinofilí a systémovými příznaky
EBV	Epstein – Barr Virus, virus Epstein – Barrové
ELISA	Enzyme – Linked ImmunoSorbent Assay, enzymově vázaný imunosorbentový test
ELISPOT	Enzyme – Linked ImmunoSPOT assay, enzymově vázaný imunospotový test
EM	Erythema Multiforme, multifonní erytém
FAE	Follicle Associated Epithelium, epitel asociovaný s folikuly
FasR	Fas Receptor, Fas receptor
FasL	Fas Ligand, Fas ligand

GALT	Gut Associated Lymphoid Tissue, lymfatická tkáň asociovaná se střevem
GM-CSF	Granulocyte – Macrophage Colony – Stimulating Factor, granulocyt – makrofág kolonie stimulující faktor
HHV 6	Human Herpes Virus 6, lidský herpes virus 6
HIV	Human Immunodeficiency Virus, virus lidské imunodeficience
HLA	Human Leukocyte Antigen, lidský leukocytární antigen
IgA	Imunoglobulin A
IgE	Imunoglobulin E
IgG	Imunoglobulin G
IL	Interleukin
IL36RN	Interleukin 36 Receptor Antagonist, antagonistu receptoru pro interleukin 36
ILC	Innate Lymphoid Cells, přirozené lymfoidní buňky
INFγ	Interferon gamma
iSALT	Inducible Skin – Associated Lymphoid Tissue, indukovatelná lymfatická tkáň asociovaná s kůží
JIP	Jednotka Intenzivní Péče
LTT	Lymphocyte Transformation Test, lymfocytární transformační test
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue, lymfatická tkáň asociovaná se sliznicí
MAMP	Microbe Associated Molecular Patterns, molekulární vzory asociované s mikroby
MHC	Major Histocompatibility Complex, hlavní histokompatibilní komplex

NALT	Nose Associated Lymphoid Tissue, lymfatická tkáň asociovaná s nosní sliznicí
NK	Natural Killer, přirození zabíječi
NKT	Natural Killer T, přirození zabíječi T
PAMP	Pathogen Associated Molecular Patterns, molekulární vzory asociované s patogenem
PRRs	Pattern Recognition Receptors, receptory rozpoznávající vzory
SALT	Skin – Associated Lymphoid Tissue, lymfatická tkáň spojená s kůží
SCAR	Severe Cutaneous Adverse Reactions, závažné kožní nežádoucí reakce
sFasL	soluble Fas Ligand, rozpustný Fas ligang
SCORTEN	Severity of illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis
SJS	Stevens – Johnson Syndrome, Stevensův – Johnsonův syndrom
SNP	Single Nucleotide Polymorphism, jednonukleotidový polymorfismus
TARC	Thymus and Activation Regulated Chemokine, chemokin regulovaný aktivací a brzlíkem
TCR	T Cell Receptor, T buněčný receptor
TEN	Toxic Epidermal Necrolysis, toxická epidermální nekrolýza
Th	T helper, T pomocník
TNF	Tumor Necrosis Factor, tumor nekrotizující faktor
TRAIL	Tumor necrosis factor – Related Apoptosis – Inducing Ligand, ligand příbuzný tumor nekrotizujícímu faktoru indukující apoptózu
TWEAK	Tumor necrosis factor related weak inducer of apoptosis, tumor nekrotizujícímu faktoru příbuzný slabý induktor apoptózy

WAO World Allergy Organization, Světová alergologická organizace

WHO World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

17 SEZNAM TABULEK

Tabulka 1. Příklady asociací imunopatologické reakce IV. typu a HLA alel na základě etnické příslušnosti a výsledné reakce (Převzato a upraveno z Chung et al., 2007; Sousa-pinto and Gomes, 2016).....	28
Tabulka 2. Vybrané asociace SJS/TEN a HLA alel (Převzato a upraveno z Chung and Hung, 2012; Chung et al., 2016).....	64
Tabulka 3. SCORTEN (Převzato a upraveno z Harr and French, 2010; Schneider and Cohen, 2017)	69

18 SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1. Makulopapulózní exantém – postižení trupu a horních končetin (Převzato z Chaponda and Pirmohamed, 2011)	47
Obrázek 2. Fixní lékový exantém – pigmentované kožní léze pokrývající trup a horní končetiny (Převzato z Gupta and Gupta, 2015)	49
Obrázek 3. Symetrický intertriginózní exantém – erytém a lokální otok v hýžděové oblasti (Převzato z Weiss and Kinaciyan, 2019)	52
Obrázek 4. DRESS – difuzní erytém na pacientově paži (A) a obou končetinách (B) (Převzato z Lee et al., 2008)	54
Obrázek 5. AGEP – difuzní erytematózní erupce, pokrytá několika stovkami nefolikulárních pustul (Převzato z Kirsch and Cappel, 2015)	58
Obrázek 6. SJS, TEN – makulární léze, puchýře, epidermální nekrolýza, erozivní postižení rtů (Převzato z Çekiç et al., 2016).....	62