

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

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

Závěr

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

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

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

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

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

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

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

LITERATURA

1. Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP, Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol*. 2005; 153(2): 241–253.
2. Cher DJ, Mosmann TR. Two types of murine helper T cell clone. II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by TH1 clones. *J Immunol*. 1987; 138(11): 3688–3694.
3. Ventura F, Fracasso T, Leoncini A, Gentile R, de Stefano F. Death caused by toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Forensic Sci*. 2010; 55(3): 839–841.
4. Schöpf E, Stühmer A, Rzany B, Victor N, Zentgraf R, Kapp JF. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol*. 1991; 127(6): 839–842.
5. Saïag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol*. 1992; 26(4): 567–574.
6. Lipový B, Holoubek J, Hanslianová M, Cvanová M, Klein L, Grossová I, Zajíček R, Bukovčan P, Koller J, Baran M, Lengyel P, Eimer L, Jandová M, Košťál M, Brychta P; Celeste Study Group. Toxic epidermal necrolysis data from the Celeste multinational registry. Part I: Epidemiology and general microbiological characteristics. *Burns*. 2018; 44(6): 1551–1560.
7. Roujeau JC. Severe cutaneous adverse reactions to drugs (SCAR): definitions, diagnostic criteria, genetic predisposition. *Dermatol Sinica*. 2009; 27(2): 203–209.
8. Kelly JP, Auquier A, Rzany B, Naldi L, Bastuji-Garin S, Correia O, Shapiro S, Kaufman DW. An international collaborative case-control study of severe cutaneous adverse reactions (SCAR). Design and methods. *J Clin Epidemiol*. 1995; 48(9): 1099–1108.
9. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993; 129(1): 92–96.
10. Schwartz RA, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013; 69(2): 173.e1–13; quiz 185–186.
11. Lipový B, Brychta P, Chaloupková Z, Suchánek I. Staphylococcal scalded skin syndrome in the Czech Republic: an epidemiological study. *Burns*. 2012; 38(2): 296–300.
12. Gristina AG, Naylor P, Myrvik Q. Infections from biomaterials and implants: a race for the surface. *Med Prog Technol*. 1988–1989; 14(3–4): 205–224.
13. Lipový B, Holoubek J, Hanslianová M, Cvanová M, Klein L, Grossová I, Zajíček R, Bukovčan P, Koller J, Baran M, Lengyel P, Eimer L, Jandová M, Košťál M, Brychta P; CELESTE Study Group. Toxic epidermal necrolysis data from the CELESTE multinational registry. Part II: Specific systemic and local risk factors for the development of infectious complications. *Burns*. 2018; 44(6): 1561–1572.
14. Šrámek M. Apoptóza, mechanismy, metody studia. Brno, 2010. Bakalářská práce (Bc.). Masarykova univerzita, Přírodovědecká fakulta, Ústav experimentální biologie, Oddělení genetiky a molekulární biologie, 2010-06-21.
15. Cecconi F, Alvarez-Bolado G, Meyer BI, Roth KA, Gruss P. Apaf1 (CED-4 homolog) regulates programmed cell death in mammalian development. *Cell*. 1998; 94(6): 727–737.
16. Locksley RM, Killeen N, Lenardo MJ. The TNF and TNF receptor superfamilies: integrating mammalian biology. *Cell*. 2001; 104(4): 487–501.
17. Lavrik IN, Krammer PH. Regulation of CD95/Fas signaling at the DISC. *Cell Death Differ*. 2012; 19(1): 36–41.
18. Lipový B. Toxická epidermální nekrolýza: Současný pohled na problematiku a zhodnocení efektivity vlastního konceptu použitého při selhání primární léčby. Brno, 2018. Habilitační práce (doc.). Masarykova univerzita, Lékařská fakulta, 2018-10-02.
19. Strasser A, Jost PJ, Nagata S. The many roles of FAS receptor signaling in the immune system. *Immunity*. 2009; 30(2): 180–192.
20. Ashkenazi A, Dixit VM. Death receptors: signaling and modulation. *Science*. 1998; 281(5381): 1305–1308.
21. Kischkel FC, Hellbardt S, Behrmann I, Germer M, Pawlita M, Krammer PH, Peter ME. Cytotoxicity-dependent APO-1 (Fas/CD95)-associated proteins form a death-inducing signaling complex (DISC) with the receptor. *EMBO J*. 1995; 14(22): 5579–5588.
22. Sprick MR, Weigand MA, Rieser E, Rauch CT, Juo P, Blenis J, Krammer PH, Walczak H. FADD/MORT1 and caspase-8 are recruited to TRAIL receptors 1 and 2 and are essential for apoptosis mediated by TRAIL receptor 2. *Immunity*. 2000; 12(6): 599–609.
23. Bruton OC. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952; 9(6): 722–728.
24. Anterasian C, Duong R, Gruenemeier P, Ernst C, Kitsen J, Geng B. Quality of Life Differences for Primary Immunodeficiency Patients on Home SCIG versus IVIG. *J Clin Immunol*. 2019; 39(8): 814–822.
25. Imbach P, Barandun S, Baumgartner C, Hirt A, Hofer F, Wagner HP. High-dose intravenous gammaglobulin therapy of refractory, in particular idiopathic thrombocytopenia in childhood. *Helv Paediatr Acta*. 1981; 36(1): 81–86.
26. Orange JS, Hossny EM, Weiler CR, Ballow M, Berger M, Bonilla FA, Buckley R, Chinen J, El-Gamal Y, Mazer BD, Nelson RP Jr, Patel DD, Secord E, Sorensen RU, Wasserman RL, Cunningham-Rundles C. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: a review of evidence by members of the Primary Immunodeficiency Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S525–S553.
27. Jolles S, Sewell WAC, Misbah SA. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2005; 142(1): 1–11.
28. Brennan VM, Salomé-Bentley NJ, Chapel HM, Immunology Nurses Study. Prospective audit of adverse reactions occurring in 459 primary antibody-deficient patients receiving intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Immunol* 2003; 133(2): 247–251.
29. Dashti-Khavidaki S, Aghamohammadi A, Farshadi F, Movahedi M, Parvaneh N, Pouladi N, Moazzami K, Cheraghi T, Mahdavi SA, Saghaei S, Heydari G, Abdollahzade S, Rezaei N. Adverse reactions of prophylactic intravenous immunoglobulin: a 13-year experience with 3004 infusions in Iranian patients with primary immunodeficiency diseases. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(2): 139–145.
30. Katz U, Achiron A, Sherer Y, Shoenfeld Y. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmun Rev* 2007; 6(4): 257–259.
31. Pierce LR, Jain N. Risks associated with the use of intravenous immunoglobulin. *Transfus Med Rev* 2003; 17(4): 241–251.
32. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29(3): 173–184.
33. Knezevic-Maramica I, Kruskall MS. Intravenous immune globulins: an update for clinicians. *Transfusion* 2003; 43(10): 1460–1480.
34. Orbach H, Katz U, Sherer Y, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin: adverse effects and safe administration. *Clin Rev Allergy Immunol* 2005; 29(3): 173–184.
35. Funk MB, Gross N, Gross S, Hunfeld A, Lohmann A, Guey S, Hanschmann KM, Keller-Stanislawski B. Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment. *Vox Sang* 2013; 105(1): 54–64.
36. Marie I, Maurey G, Hervé F, Hellot MF, Levesque H. Intravenous immunoglobulin-associated arterial and venous thrombosis; report of a series and review of the literature. *Br J Dermatol* 2006; 155(4): 714–721.
37. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intra-