

ĐẶC ĐIỂM ALLELES HLA-B Ở CÁC BỆNH NHÂN CÓ HỘI CHỨNG STEVENS-JOHNSON VÀ HOẠI TỬ THƯƠNG BÌ NHIỄM ĐỘC DO CARBAMAZEPIN VÀ ALLOPURINOL

Trần Thị Huyền^{1,2}, Nguyễn Hoàng Phương³, Phạm Thị Lan^{1,2}

DOI: 10.38103/jcmhch.2020.61.16

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và xác định allele HLA-B ở các bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin và allopurinol.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, từ tháng 03/2018 tới tháng 07/2019 tại Bệnh viện Da liễu Trung ương và Bệnh viện Bạch Mai. Có 32 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin và allopurinol tham gia nghiên cứu, trong đó có 26 bệnh nhân được làm xét nghiệm HLA-B độ phân giải cao theo phương pháp PCR-SSO.

Kết quả: Tuổi trung bình của các bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin (43,9 tuổi) thấp hơn so với các bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol (58,1 tuổi, $p < 0,05$). Tỷ lệ nam giới ở nhóm SJS/TEN do allopurinol cao hơn so với nhóm SJS/TEN do carbamazepin (93,8% so với 62,5%, $p < 0,05$). Thời gian trung bình từ khi dùng thuốc cho tới khi khởi phát SJS/TEN là 20,3 ngày đối với carbamazepin và 16 ngày đối với allopurinol. Tất cả 13 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin đều mang allele HLA-B*15:02; 13 bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol đều mang allele HLA-B*58:01.

Kết luận: Các allele HLA-B*15:02 và HLA-B*58:01 có thể liên quan tới SJS/TEN do carbamazepin và allopurinol, tương ứng.

Từ khóa: hội chứng Stevens-Johnson, hoại tử thượng bì nhiễm độc, carbamazepin, allopurinol, HLA-B*15:02, HLA-B*58:01.

ABSTRACT

HLA-B ALLELES IN CARBAMAZEPINE AND ALLOPURINOL-INDUCED STEVENS-JOHNSON SYNDROME (SJS) AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (TEN) PATIENTS

Tran Thi Huyen^{1,2}, Nguyen Hoang Phuong³, Pham Thi Lan^{1,2}

Objectives: To describe clinical and paraclinical characteristics and to identify HLA-B alleles of patients with carbamazepine and allopurinol-induced SJS/TEN.

Materials and methods: 32 SJS/TEN patients were enrolled in a cross-sectional descriptive study at two hospitals in Hanoi, Vietnam from March 2018 to July 2019. Clinical features and laboratory findings were noted, HLA-B alleles were analyzed by the polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide (PCR-SSO) assay and LuminexTM Multiplex Technology.

Results: In the patients with allopurinol-induced SJS/TEN, the mean age and the frequency of male patients were higher than those in the patients with carbamazepine, 58.1 years versus 43.9 years;

1. Trường Đại học Y Hà Nội; - Ngày nhận bài (Received): 9/4/2020; Ngày phản biện (Revised): 25/04/2020;
2. Bệnh viện Da liễu Trung ương - Ngày đăng bài (Accepted): 29/05/2020
3. Trung tâm dị ứng - miễn - Người phản hồi (Corresponding author): Trần Thị Huyền
dịch lâm sàng, Bệnh viện - Email: drhuyentran@gmail.com; ĐT: 0988 824 066
Bạch Mai

93.8% versus 62.5%, respectively, $p < 0.05$. All 13 patients with carbamazepine-induced SJS/TEN carried HLA-B*15:02 alleles, 13 patients with allopurinol-induced SJS/TEN carried HLA-B*58:01 alleles.

Conclusion: these HLA-B alleles may play an important role in the pathogenesis of SJS/TEN due to carbamazepine and allopurinol.

Keywords: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, carbamazepine, allopurinol, HLA-B*15:02, HLA-B*58:01.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome, SJS) và hội chứng Lyell (hay hoại tử thượng bì nhiễm độc-toxic epidermal necrolysis, TEN) là các phản ứng nặng, cấp tính, đe dọa tính mạng. Mặc dù hiếm gặp nhưng tỷ lệ tử vong có thể lên tới 30% [1], [2]. Các đặc điểm lâm sàng chính của SJS/TEN là hoại tử thượng bì, bong nước, vết trợt, ban, dát đỏ thẫm trên da. Các niêm mạc bị trợt, loét, hoại tử. Ở giai đoạn đầu, các triệu chứng không đặc hiệu, giống cảm cúm như mệt mỏi, sốt, đau họng, khó chịu ở mắt. Các cơ quan nội tạng có thể bị ảnh hưởng từ ít tới nhiều [3].

Nguyên nhân chủ yếu của SJS/TEN là do thuốc [4]. Trong số đó, carbamazepin và allopurinol là những thuốc gây dị ứng hay gặp nhất của SJS/TEN [5], [6]. Ngoài ra còn có kháng sinh các loại, thuốc hạ sốt giảm đau không steroid, thuốc đông y [6]. Cơ chế bệnh sinh của SJS/TEN chưa thật sự rõ ràng nhưng có sự tham gia của các tế bào miễn dịch, các protein gây độc, một số cytokin, chemokin [7], [8] such as Stevens-Johnson syndrome (SJS). Ngoài ra, một số nghiên cứu chứng minh vai trò của kháng nguyên bạch cầu người (human leukocyte antigen, HLA) với SJS/TEN do một số thuốc nhất định. Ví dụ, có mối liên quan giữa HLA-B*15:02 với SJS/TEN do carbamazepin, HLA-B*58:01 với SJS/TEN do allopurinol; HLA-B*57:01 với SJS/TEN do abacavir [9]. Khi vào cơ thể, thuốc sẽ gắn với các peptid nội sinh, tạo thành phức hợp kháng nguyên, gắn lên HLA đặc hiệu trên tế bào keratin. Sau đó phức hợp thuốc-HLA sẽ gắn lên thụ thể đặc hiệu trên lympho T. Các tế bào lympho T gây độc, tế bào diệt tự nhiên được hoạt hóa sẽ sinh ra các protein gây độc (granulysin, granzym B, perforin), làm các tế bào keratin ở da chết theo chương trình, hoại tử da diện rộng [10].

Việc sàng lọc các allele HLA có nguy cơ cao giúp đề phòng SJS/TEN và các dị ứng thuốc nặng xảy ra. Ở Việt Nam, đã có nghiên cứu về mối liên quan giữa allele HLA-B và dị ứng thuốc nặng do carbamazepin [11] we observed a high incidence of carbamazepine (CBZ và allopurinol [12]. Các dị ứng thuốc nặng bao gồm SJS/TEN, hội chứng DRESS, phát ban mụn mủ lan tỏa cấp tính. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm xác định các allele HLA-B ở các bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin và allopurinol nói riêng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 32 bệnh nhân SJS/TEN điều trị nội trú tại Bệnh viện Da liễu Trung ương (14 bệnh nhân) và Trung tâm Dị ứng-Miễn dịch lâm sàng, Bệnh viện Bạch Mai (18 bệnh nhân) từ tháng 03/2018 tới tháng 07/2019.

Tiêu chuẩn chẩn đoán

Chẩn đoán SJS, TEN hay overlap SJS/TEN dựa theo tiêu chuẩn Bastuji-Garin như sau [13] Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis, we needed to define criteria for classifying the cases and standardize the collection of data so that cases could be reliably diagnosed according to this classification. Based on review of case histories and photographs of patients, a group of experts proposed a classification based on the pattern of erythema multiforme-like lesions (categorized as typical targets, raised or flat atypical targets, and purpuric macules: 1) SJS với thương tổn bóc tách thượng bì (bong nước, trợt da) dưới 10% diện tích cơ thể, các dát đỏ, ngứa, hình bia bắn không điển hình bằng phẳng với da lành; 2) Overlap SJS/TEN khi diện tích bóc tách thượng bì từ 10-30%; 3) TEN

khi thương tổn bóc tách thượng bì chiếm trên 30% diện tích cơ thể.

Tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu

Bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol và/hoặc carbamazepin.

Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân nhiễm HIV; không đồng ý tham gia nghiên cứu; không có mẫu lưu máu toàn phần đạt chất lượng để làm xét nghiệm *HLA-B* độ phân giải cao.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Các bệnh nhân được thu thập thông tin chung, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, tiền sử dùng thuốc trong vòng hai tháng trước khi khởi phát SJS/TEN. Xác định thuốc nghi ngờ gây dị ứng theo thang điểm ALDEL [14]. Các tiêu chí quan trọng là: thời gian từ khi dùng thuốc tới khi xuất hiện thương tổn đầu tiên; có tiền sử dị ứng với thuốc đó hoặc thuốc khác cùng nhóm; nguy cơ gây SJS/TEN của thuốc theo các nghiên cứu trước, theo y văn. Thuốc được xác định là nghi ngờ gây dị ứng khi có số điểm từ 4 trở lên theo thang điểm ALDEN. Nếu bệnh nhân dùng nhiều thuốc thì thuốc có điểm cao hơn được xác định là tác nhân gây dị ứng. Xét nghiệm *HLA-B* độ phân giải cao được thực hiện theo phương pháp PCR-SSO (polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide) tại Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương.

Xử lý số liệu theo phần mềm SPSS 16.0. Các

biến số được thể hiện dưới dạng trung bình, độ lệch, giá trị nhỏ nhất, giá trị lớn nhất, tỷ lệ phần trăm, tần số. Các test thống kê được sử dụng là: t-test để so sánh hai trung bình cho các biến có phân bố chuẩn, test χ^2 dùng để so sánh hai tỷ lệ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu viên đảm bảo thực hiện quy trình phù hợp với tuyên ngôn Helsinki về đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức về nghiên cứu y sinh, Trường Đại học Y Hà Nội theo Quyết định số 04NCS17/HĐĐĐ-ĐHYHN, ngày 08 tháng 02 năm 2018.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 16 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin và 16 bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol tham gia vào nghiên cứu. Đặc điểm của các bệnh nhân được thể hiện ở bảng 3.1. Tuổi trung bình của các bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin (43,9 tuổi) thấp hơn so với các bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol (58,1 tuổi, $p < 0,05$). Tỷ lệ nam giới ở nhóm SJS/TEN do allopurinol cao hơn so với nhóm SJS/TEN do carbamazepin (93,8% so với 62,5%, $p < 0,05$). Thời gian trung bình từ khi dùng carbamazepin cho tới khi khởi phát SJS/TEN là 20,3 ngày, dài hơn so với allopurinol (16 ngày), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khác của hai nhóm không có sự khác nhau.

Bảng 3.1: Đặc điểm của các bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin và allopurinol

Đặc điểm	Carbamazepin (n=16)	Allopurinol (n=16)	p
<i>Tuổi</i> $\Delta \pm SD$ (năm) Khoảng (năm)	43,9 $\pm$ 16,8 19 - 69	58,1 $\pm$ 14 30 - 77	0,014
<i>Giới, n (%)</i> Nam Nữ	10 (62,5) 6 (37,5)	15 (93,8) 1 (6,2)	0,033
<i>Thời gian từ khi dùng thuốc tới khi khởi phát</i> $\Delta \pm SD$ (ngày) Khoảng (ngày)	20,3 $\pm$ 16,7 7 - 60	16 $\pm$ 6,3 7 - 30	0,346
<i>Thể bệnh, n (%)</i> SJS TEN	10 (62,5) 6 (37,5)	12 (75) 4 (25)	0,446

Bệnh viện Trung ương Huế

<i>Diện tích thương tổn da</i> $\Delta \pm SD$ (%) Khoảng (%)	27,1 $\pm$ 31,6 2 - 90	21,4 $\pm$ 31 2 - 90	0,615
Có thương tổn niêm mạc, n (%)	15 (93,8)	15 (93,8)	1,0
Có sốt, n (%)	12 (75)	7 (43,8)	0,072
Tăng men gan, n (%)	14 (87,5)	10 (62,5)	0,102
Hạ bạch cầu, n (%)	3 (18,8)	1 (6,2)	0,285
Viêm phế quản phổi, n (%)	1 (6,2)	3 (18,8)	0,285
Rối loạn chức năng thận, n (%)	5 (31,2%)	9 (56,2)	0,154

Có 26 bệnh nhân được làm xét nghiệm HLA-B độ phân giải cao. Kết quả thể hiện ở bảng 3.2. Tất cả 13 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin đều mang allele HLA-B*15:02. Tất cả 13 bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol đều mang allele HLA-B*58:01. Có một bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol (số 14) vừa mang allele HLA-B*15:02 vừa mang allele HLA-B*58:01.

Bảng 3.2: Đặc điểm allele HLA-B ở các bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin và allopurinol

Mã bệnh nhân	Chẩn đoán	Thuốc dị ứng	Allele 1	Allele 2
1	SJS	Carbamazepin	15:02	15:25
2	SJS	Carbamazepin	15:02	40:01
3	SJS	Carbamazepin	15:02	51:01
4	SJS	Carbamazepin	15:02	56:04
5	SJS	Carbamazepin	15:02	15:02
6	SJS	Carbamazepin	15:02	46:01
7	SJS	Carbamazepin	15:02	46:01
8	TEN	Carbamazepin	15:02	44:03
9	TEN	Carbamazepin	15:02	40:01
10	TEN	Carbamazepin	15:02	55:02
11	TEN	Carbamazepin	15:02	54:01
12	TEN	Carbamazepin	15:02	13:01
13	TEN	Carbamazepin	15:02	13:01
14	SJS	Allopurinol	15:02	58:01
15	SJS	Allopurinol	58:01	13:02
16	SJS	Allopurinol	58:01	57:01
17	SJS	Allopurinol	58:01	40:06
18	SJS	Allopurinol	58:01	13:01
19	SJS	Allopurinol	58:01	46:01
20	SJS	Allopurinol	58:01	51:01
21	SJS	Allopurinol	58:01	38:02
22	SJS	Allopurinol	58:01	40:01
23	TEN	Allopurinol	58:01	40:01
24	TEN	Allopurinol	58:01	46:01
25	TEN	Allopurinol	58:01	56:04
26	TEN	Allopurinol	58:01	40:01

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol có tuổi trung bình, có tỷ lệ nam giới cao hơn so với các bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin. Điều này có thể được giải thích là do allopurinol được chỉ định chính để điều trị bệnh gout, một bệnh rối loạn chuyển hóa hay gặp ở nam giới hơn và ở độ tuổi lớn hơn. Còn carbamazepin có chỉ định rộng rãi hơn, được dùng cho nhiều lứa tuổi.

Cả 13 bệnh nhân SJS/TEN do carbamazepin đều mang allele *HLA-B*15:02*. Trong nghiên cứu này, chúng tôi không có nhóm chứng là những người dung nạp với carbamazepin. Vì thế, chúng tôi sử dụng nhóm chứng của tác giả Nguyễn Văn Đĩnh [11] we observed a high incidence of carbamazepine (CBZ, đó là 25 bệnh nhân động kinh dung nạp với carbamazepin, trong đó có 6 bệnh nhân mang allele *HLA-B*15:02* và 19 bệnh nhân không mang allele này. So sánh khả năng bị SJS/TEN do carbamazepin giữa những người có mang allele *HLA-B*15:02* và những người không mang allele này cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa *HLA-B*15:02* và SJS/TEN do carbamazepin (OR=4,17; 95% CI là 2,07-8,37; p<0,0001). Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu khác ở châu Á [15]. Việc sàng lọc allele này là cần thiết trước khi chỉ định carbamazepin cũng như các thuốc chống co giật nhân thơm khác, vì giữa các thuốc này có phản ứng dị ứng chéo. Có một bệnh nhân mang allele *HLA-B*15:02* bị SJS do allopurinol. Trong khi đó, SJS do allopurinol có mối liên quan chặt chẽ với allele *HLA-B*58:01* [16] *a commonly prescribed medication for gout and hyperuricemia, is a frequent cause of severe cutaneous adverse reactions (SCAR*. Thực tế, bệnh nhân này có phenotype của *HLA-B* là *15:02* và *58:01*. Việc xác định allele *HLA-B* giúp bệnh nhân tránh sử dụng thuốc có nguy cơ cao gây SJS/TEN (cả allopurinol và carbamazepin).

Cả 13 bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol

đều mang allele *HLA-B*58:01*. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2015 về mối liên quan giữa allele *HLA-B*58:01* và nguy cơ mắc các phản ứng dị ứng nặng do allopurinol. Trong đó, có 21/22 bệnh nhân dị ứng allopurinol mang allele *HLA-B*58:01* (95,4%), trong khi đó tỷ lệ này ở cộng đồng là 18,6%. Người dùng thuốc allopurinol mang allele *HLA-B*58:01* có nguy cơ dị ứng rất cao so với người không mang allele này (OR 91,5; 95% CI: 11,3-738,7) [12]. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên các bệnh nhân SJS/TEN. Còn các nghiên cứu khác ở Việt Nam thực hiện trên các bệnh nhân dị ứng thuốc nặng có biểu hiện ở da, bao gồm cả SJS/TEN. Đáng chú ý, các bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol có tỷ lệ rối loạn chức năng thận (tăng ure, creatinin máu, protein niệu) khá cao (56,2%). Nguyên nhân có thể do bản thân bệnh nền là bệnh gout vốn ảnh hưởng tới chức năng thận của bệnh nhân. Điều này làm chậm quá trình thanh thải thuốc, có thể làm cho tình trạng dị ứng nặng hơn và kéo dài hơn. Nghiên cứu của Chung cho thấy chức năng thận của bệnh nhân SJS/TEN do allopurinol liên quan tới nồng độ granulysin huyết thanh và tỷ lệ tử vong [17].

Nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế là cỡ mẫu nhỏ và không có nhóm chứng là những người dung nạp với carbamazepin và allopurinol nên chưa tìm ra được mối tương quan giữa allele *HLA-B* và thuốc. Tuy nhiên, các kết quả trên củng cố thêm cho khuyến cáo nên sàng lọc các allele *HLA-B*15:02* và *HLA-B*58:01* trước khi chỉ định carbamazepin và allopurinol, giúp ngăn ngừa SJS/TEN do các thuốc này.

V. KẾT LUẬN

Các allele *HLA-B*15:02* và *HLA-B*58:01* có thể liên quan tới SJS/TEN do carbamazepin và allopurinol tương ứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wolkenstein P., Latarjet J., Roujeau J.C., et al. (1998). Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet Lond Engl*, 352(9140), 1586 - 1589.
2. Schwartz R.A., McDonough P.H., and Lee B.W. (2013). Toxic epidermal necrolysis: Part

- I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*, 69(2), 173.e1 - 13; quiz 185 - 186.
3. Creamer D., Walsh S.A., Dziejewski P., et al. (2016). U.K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Dermatol*, 174(6), 1194 - 1227.
 4. Chung W.H., Wang C.W., and Dao R.L. (2016). Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol*, 43(7), 758 - 766.
 5. Su S.C., Mockenhaupt M., Wolkenstein P., et al. (2017). Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*, 137(5), 1065 - 1073.
 6. Lương Đức Dũng (2014). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học và hoá mô miễn dịch ở bệnh nhân dị ứng thuốc có hội chứng Stevens-Johnson và Lyell, *Luận án Tiến sỹ Y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.
 7. Su S.C. and Chung W.H. (2014). Cytotoxic proteins and therapeutic targets in severe cutaneous adverse reactions. *Toxins*, 6(1), 194 - 210.
 8. Nassif A., Bensussan A., Boumsell L., et al. (2004). Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 114(5), 1209 - 1215.
 9. Fricke-Galindo I., Llerena A., and López-López M. (2017). An update on HLA alleles associated with adverse drug reactions. *Drug Metab Pers Ther*, 32(2), 73 - 87.
 10. Chung W.-H. and Hung S.-I. (2010). Genetic markers and danger signals in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol*, 59(4), 325 - 332.
 11. Nguyen D.V., Chu H.C., Nguyen D.V., et al. (2015). HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in Vietnamese. *Asia Pac Allergy*, 5(2), 68 - 77.
 12. Đỗ Thị Quỳnh Nga, Trần Thị Hải Âu, Vũ Thị Kim Liên và cộng sự (2015). Khảo sát liên quan giữa HLA-B*58:01 và nguy cơ mắc các phản ứng dị ứng nặng do điều trị allopurinol tại Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội. 8(168), 396.
 13. Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R.S., et al. (1993). Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*, 129(1), 92 - 96.
 14. Sassolas B., Haddad C., and Mockenhaupt M. (2010). ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*, 88(01), 60 - 68.
 15. Man C.B.L., Kwan P., Baum L., et al. (2007). Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*, 48(5), 1015 - 1018.
 16. Hung S.I., Chung W.H., Liou L.B., et al. (2005). HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(11), 4134 - 4139.
 17. Chung W.H., Chang W.C., Stocker S.L., et al. (2015). Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis*, 74(12), 2157 - 2164.