

Den enkelte patient kan være inficeret med flere HPV-typer [1], og patientens HPV-status kan ændres over tid [4], hvorfor en enkelt HPV-undersøgelse ikke kan forudsige patientens prognose. Ifølge Moore *et al* [1] kan højrisikotyperne optræde som en selvstændig risikofaktor, der er uafhængig af traditionelle risikofaktorer som rygning og stort alkoholforbrug. Virkningsmekanismen er ikke fuldt belyst, men man antager, at HPV agerer synergistisk med øvrige risikofaktorer, eller at det faciliterer progressionen til planocellulært karcinom.

Siden juni 2008 har HPV-vaccinen været inkluderet i børnevaccinationsprogrammet. Vaccinen (Gardasil) tilbydes udelukkende til piger, og den yder beskyttelse mod HPV 6, 11, 16 og 18.

Dette tiltag kan få stor betydning for antallet af cervixcancere og må desuden formodes at nedbringe antallet af tilfælde af såvel laryngal papillomatose

som planocellulære karcinomer i hoved-hals-området. Derfor er det oplagt, at HPV-vaccinen også skal tilbydes drenge.

KORRESPONDANCE: Joyce Horsmans Schultz, Øre-næse-hals-afdelingen, Vejle Sygehus, 7100 Vejle. E-mail: joyce@smaf.dk

ANTAGET: 21. april 2010

FØRST PÅ NETTET: 21. juni 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSE: Tak til Niels Rasmussen, Øre-næse-hals-kirurgisk Afdeling, Rigshospitalet, for gode råd og for lån af billede til Figur 1.

LITTERATUR

1. Moore CE, Wiatrak BJ, McClatchey KD *et al*. High-risk human papillomavirus types and squamous cell carcinoma in patients with respiratory papillomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 120:698-705.
2. Pou AM, Rimell FL, Jordan JA *et al*. Adult respiratory papillomatosis: human papillomavirus type and viral coinfections as predictors of prognosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1995;104:758-62.
3. Mahnke CG, Werner JA, Fröhlich O *et al*. Klinische und molekularbiologische Untersuchungen zur laryngealen Papillomatose. *Laryngo-Rhino-Otol* 1998;77:27-33.
4. Hartley C, Hamilton J, Birzgalis AR *et al*. Recurrent respiratory papillomatosis: The Manchester experience, 1974-1992. *J Laryngol Otol* 1994;108:226-9.
5. Gaylis B, Hayden RE. Recurrent respiratory papillomatosis: Progression to invasion and malignancy. *Am J Otolaryngol* 1991;12:104-12.

Mutationer i filaggringenet som årsag til ichthyosis vulgaris

Sumangali Chandra Prasad¹, Kirsten Rasmussen² & Anette Bygum¹

Ichthyosis vulgaris (IV) er en arvelig dyskeratiniserende hudlidelse, som er hyppigt forekommende, og hvis prævalens er vurderet til 1:250 [1]. Klinisk præsenterer sygdommen sig inden for de første leveår. I 2006 beskrev man for første gang semidominant arvegang med to mutationer i filaggrin (FLG)-genet som årsag til IV. Filaggrin (*filament aggregating proteine*) spiller en vigtig rolle i den terminale differentiering af keratinocytter og dermed i hudbarrieren. I det følgende præsenteres en patient med klassisk svær IV, atopisk dermatitis og to *loss-of-function*-mutationer i FLG-genet.

SYGEHISTORIE

En nu 12-årig pige blev som syvårig henvist til Dermatologisk Afdeling med behandlingskrævende hudtørhed siden tremånedersalderen. I vinterperioder forværredes hudsymptomerne, og hun udviklede kløende eksematøse forandringer og cheilitis. Patienten var familiært disponeret for atopisk dermatitis (mormor), astma (mor og farfar) og psoriasis (morbror). Hun havde fire hudraske søskende. Ved objektiv undersøgelse fandtes universel tør hud med fin skælset-

ning i hårbunden, på truncus og ekstremiteternes strækkesider (Figur 1A). På overarme og lår sås keratosis pilaris, og der var markant hyperlinearitet i håndfladerne (Figur 1B). I vinterperioder fandtes desuden ansigtseksem, eczema craquelé på truncus og ekstremiteter, og der var stedvist nummulate eksempletter samt dermatitis plantaris sicca med fissurer og tilsvarende forandringer i håndfladerne.

Hudforandringerne var klinisk forenelige med IV med komplicerende atopisk dermatitis. Patienten opfyldte Hanifin- og Rajkakriterierne for atopisk dermatitis. Den histologiske undersøgelse af hudstansbiopsi viste sparsomme forandringer med let follikulær hyperkeratose og bevaret men afsmalnet stratum granulosum. Efterfølgende mutationsundersøgelse i FLG-genet viste, at patienten var homozygot for deletion i exon 3 (2282del4). Patienten er nu 12 år og behandles dagligt med fedtcreme og periodisk med olie og klidbade samt lokalsteroid.

DISKUSSION

Den aktuelle patient blev primært mistænkt for IV, hvilket dog ikke kunne bekræftes histologisk. Senere

KASUISTIK

1) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital, og 2) Klinisk Genetisk Afdeling, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus

FIGUR 1

Ichthyosis vulgaris med palmar hyperlinearitet hos en 12-årig pige.



udviklede hun komplicerende, svært eksem med excessiv hudtørhed, og man mistænkte, at hun ikke blev smurt tilstrækkeligt med fugtighedscreme. Efter mutationsanalyse og bekræftelse af diagnosen IV med komplicerende atopisk dermatitis var der bedre forståelse for, at huden vedvarende fandtes tør trods korrekt gennemført lokalbehandling. Associationen mellem IV og atopisk dermatitis er veldokumenteret, idet 8% af eksempatienter vil have træk af IV, og op til 50% af patienter med IV vil have atopisk dermatitis [2].

I 2006 beskrev man for første gang to mutationer i FLG-genet som årsag til IV [1]. I dag kender man 22 *nonsense*- eller *frameshift*-mutationer i FLG-genet som årsag til IV [3]. De hyppigst forekommende mutationer i den europæiske befolkning er R501X og 2282del4, som er nul (nonfunktionelle)-mutationer, der optræder hos 5-10% af befolkningen [2, 4].

FLG-genet koder for profilaggrin, som er hovedbestanddelen af keratohyalin granula i stratum granulosum. Profilaggrin spaltes til 10-12 kopier af filaggrin, som er peptider, der kan aggregere keratinfilamenter i keratinocytters cytoskelet, hvorved det får en kompakt form under forhorningsprocessen. Endvidere dannes *natural moisturising factor*. En 2282del4-mutation fører til et præmaturot stopkodon og komplet fravær af filaggrin i epidermis [2]. Filaggrinmangel forklarer barrieredefekten og tørheden ved IV.

Heterozygote individer har mild IV, mens homozygote eller *compound*-heterozygote ofte har svær IV [1, 2]. Histologisk kan man påvise en nedsat mængde keratohyalin granula, og ved immunfarvning findes en nedsat mængde filaggrin og profilaggrin *messenger*-ribonukleinsyre. Klinisk præsenterer sygdommen sig med universel tør hud med fine hvide skæl på truncus og ekstremiteter, palmar hyperlinearitet, keratosis pilaris og ofte komplicerende atopisk dermati-

tis. Der er fundet en signifikant sammenhæng mellem FLG-mutationen og især det eksem, som ses i de første leveår, og som persisterer i voksenalderen, og desuden palmar hyperlinearitet samt keratosis pilaris [5]. FLG-mutationer er ikke direkte associeret med astma, men med kombinationen af eksem og astma samt med sværhedsgraden af astma. Ydermere har man nyligt påvist en signifikant sammenhæng mellem FLG-mutation og allergisk rinitis uafhængigt af eksem [2].

Ovenstående illustrerer den rolle, som epidermal barriere-dysfunktion spiller ved udvikling af både eksem og allergi. Mutation i FLG er en veldokumenteret, genetisk disponerende faktor til udvikling af eksem. Ved at forstå patomekanismen ved disse lidelser kan man give patienterne en tidligere og mere målrettet behandling.

KORRESPONDANCE: Anette Bygum, Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital, 5000 Odense. E-mail: anette.bygum@ouh.regionsyddanmark.dk
ANTAGET: 9. april 2010

FØRST PÅ NETTET: 21. juni 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

TAKSIGELSE: Vibeke Vestergaard, Patologisk Institut, Odense Universitetshospital, takkes for den histologiske beskrivelse.

LITTERATUR

1. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. Loss of function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nature Genetics* 2006;38:337-42.
2. Brown SJ, Irvine AD. Atopic eczema and the filaggrin story. *Semin Cutan Med Surg* 2008;27:128-37.
3. Hsu CK, Akiyama M, Nemoto-Hasebe I et al. Analysis of Taiwanese ichthyosis vulgaris families further demonstrates differences in FLG mutations between European and Asian populations. *Br J Dermatol* 2009;161:448-51.
4. Oji V, Seller N, Sandilands A et al. Ichthyosis vulgaris: Novel FLG mutations in the German population and high presence of CD1a+ cells in the epidermis of the atopic subgroup. *Br J Dermatol* 2009;160:771-81.
5. Brown SJ, Relton CL, Liao H et al. Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children. *Br J Dermatol* 2009;161:884-9.