

# Obraz kliniczny zdrowej i zmienionej chorobowo skóry rąk osób z mutacjami filagryny prowadzącymi do utraty jej funkcji: kliniczne refleksje na temat fenotypu wyprysku rąk

Jeanette Kaae<sup>1</sup>, Torkil Menné<sup>1</sup>, Berit C. Carlsen<sup>1</sup>, Claus Zachariae<sup>1</sup>, Jacob P. Thyssen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermato-Allergology, Copenhagen University Hospital Gentofte, 2900 Hellerup, Dania

<sup>2</sup>Department of Dermato-Allergology, National Allergy Research Centre, Copenhagen University Hospital Gentofte, 2900 Hellerup, Dania

Autor korespondujący:  
Jeanette Kaae,  
Department of Dermato-Allergology, Copenhagen University Hospital Gentofte, Niels Andersens Vej 65, 2900 Hellerup, Dania; e-mail: jkaae@dadlnet.dk

Contact Dermatitis, 67, 119-124

Dermatologia po Dyplomie 2013;4(3):16-23

## STRESZCZENIE

W ciągu ostatnich dwóch lat autorzy przeprowadzili genotypowanie zmian w zakresie genu kodującego filagrynę (*FLG*), u chorych na wyprysk rąk. Aby opisać obraz kliniczny, zaprezentowano zdjęcia zdrowej i chorobowo zmienionej skóry osób, u których stwierdzono mutacje genu kodującego filagrynę. Wykazano, że suchość i hiperkeratoza grzbietowej powierzchni skóry rąk i palców, jak również nadmierne bruzdowanie dłoni, powinny sugerować lekarzowi możliwe dziedziczne podłoże nieprawidłowości bariery naskórkowej będącej wynikiem mutacji *FLG*. Przedstawiono szeroki zakres zdjęć zmian w obrębie skóry rąk: chorych z mutacją *FLG*, ale bez objawów wyprysku, do typowych i nietypowych zmian w przebiegu wyprysku spowodowanego mutacjami *FLG*, a także zmian wywołanych ekspozycją na czynniki drażniące u chorych z mutacjami *FLG*. Ponadto, krótko omówiono możliwe podtypy wyprysku skóry rąk, zaprezentowano patomechanizmy odpowiedzialne za ich rozwój, jak również wskazano charakterystyczne objawy, które powinny zwrócić uwagę lekarzy na możliwe dziedziczne podłoże nieprawidłowości bariery naskórkowej.

## SŁOWA KLUCZOWE

klasyfikacja, filagryna, wyprysk rąk, mutacja powodująca utratę funkcji filagryny, fenotyp

około 9-10% osób pochodzenia europejskiego mających jasną skórę charakteryzuje się heterozygotycznością pod względem mutacji genu kodującego filagrynę, co prowadzi do utraty jej funkcji.<sup>1,2</sup> Te mutacje przyczyniają się do występowania zmian budowy skóry, takich jak upośledzenie spójności warstwy rogowej naskórka i nieprawidłowa organizacja dwuwarstwy lipidowej, jak również w zakresie takich funkcji, jak wzrost wartości pH warstwy rogowej i zmniejszenie uwodnienia skóry.<sup>1,3</sup> Mutacje *FLG* są przyczyną rozwoju rybiej łuski zwykłej, charakteryzującej się suchością skóry, łuskami, hiperkeratozą, rogowaceniem mieszkowym oraz nadmiernym bruzdowaniem dłoni.<sup>4</sup> Wykazano, podkreślając zasadniczą rolę bariery skórnej w rozwoju wyprysku, że osoby obciążone mutacją *FLG* są bardziej narażone na rozwój wyprysku atopowego.<sup>1</sup> Przeprowadzono kilka badań oceniających związek mię-



**Rycina 1. Mutacja *FLG* u zdrowego dziecka: dziewięcioletnia dziewczynka i jej matka są heterozygotycznymi nosicielkami mutacji R501X *FLG*.**

Obraz kliniczny: stwierdzono hiperkeratozę, suchość skóry grzbietowej powierzchni palców oraz nadmierne pobruzdowanie dłoni. W okresie narażenia na suche środowisko i niską temperaturę obserwowano nasilenie hiperkeratozy.

Historia choroby: dziewięcioletnia dziewczynka zgłosiła się do lekarza z powodu hiperkeratozy dłoni. Dane z wywiadu nie wskazywały na występowanie atopowego zapalenia skóry lub innych rodzajów wyprysku w przeszłości.

Wniosek: zdjęciu widać, że mutacja *FLG* dotyczy zarówno grzbietowej, jak i dłoniowej powierzchni skóry rąk i palców. Sądzone, że hiperkeratoza dłoniowa została wywołana urazem i nie była związana z wypryskiem rąk.



**Rycina 2. Mutacja *FLG* u zdrowego dorosłego: trzydziestosześcioletni mężczyzna jest heterozygotycznym nosicielem mutacji R501X *FLG*.**

Obraz kliniczny: stwierdzono hiperkeratozę, suchość skóry grzbietowej powierzchni palców i nadmierne pobruzdowanie dłoni. W okresie narażenia na suche środowisko i niską temperaturę obserwowano nasilenie hiperkeratozy.

Historia choroby: Dane z wywiadu nie wskazywały na występowanie w przeszłości atopowego zapalenia skóry lub innych rodzajów wyprysku. Chory zgłaszał nieprzyjemne uczucie tarcia kiedy dotykał lub trzymał delikatny materiał, taki jak jedwab. W przypadku obniżenia wilgotności w obrębie paliczków rąk dochodziło do bolesnych pęknięć, a skóra grzbietowej powierzchni paliczków stawała się hiperkeratotyczna. Opisany mężczyzna nie leczył się z tego powodu.

Wniosek: zdjęcie dowodzi, że mutacja *FLG* związana jest z wilgotnością skóry grzbietowej powierzchni ręki i palców, a nie tylko powierzchni dłoniowej. Hiperkeratoza spowodowana mutacjami prowadzi więc do powstania fałdów skóry, które klinicznie prezentują się jako nadmierne zaznaczone linie w obrębie dłoni oraz podkreślenie fałdów skóry w obrębie stawów międzypaliczkowych oraz na grzbietowej powierzchni.

dzy mutacjami *FLG* a zwiększonym ryzykiem rozwoju wyprysku rąk, ale uzyskano sprzeczne wyniki.<sup>5-7</sup> Wydaje się, że uszkodzona bariera skórna może przyczyniać się do wzrostu podatności na działanie czynników drażniących i uczulających, co prowadzi do wystąpienia wypry-

sku. Zgodne z tą hipotezą pozostają wyniki badania przeprowadzonego w Niemczech, w którym stwierdzono, że mutacje *FLG* związane są z podtypem przewlekłego wyprysku rąk wykazującego cechy zapalenia skóry zarówno o podłożu alergicznym, jak i z podrażnienia<sup>5</sup> oraz



**Rycina 3. Nosicielka mutacji *FLG* typ 1 choroby – typowy obraz kliniczny wyprysku rąk: trzydziestoletnia kobieta jest heterozygotyczną nosicielką mutacji 2282del4 *FLG*.**

Obraz kliniczny: stwierdzono obecność hiperkeratozy grzbietowej powierzchni palców, rumienia wskazującego na stan zapalny, pęknięć skóry w obrębie opuszków palców oraz linii Beau. W zasadzie nie było cech wyprysku dłoni.  
 Historia choroby: w przeszłości u chorej stwierdzono wyprysk atopowy. Gdy podjęła pracę fryzjerki, doszło u niej do gwałtownego nasilenia zmian skórnych. Chora została skierowana do kliniki zajmującej się wypryskiem rąk i tam leczona. Wyniki testów naskórkowych były ujemne. Ze względu na przewlekły wyprysk rąk chora przekwalifikowała się i pracuje jako sekretarka medyczna.  
 Wniosek: w wyniku mutacji *FLG* może dojść do rozwoju przewlekłego wyprysku rąk, lokalizującego się zwykle w obrębie grzbietowej powierzchni palców i rąk, z rzadkim zajęciem powierzchni dłoniowej. Chorzy często zgłaszają występowanie pęknięć. Wśród czynników sprawczych najczęściej wymienia się suche środowisko i niską temperaturę, zwykle w połączeniu z ekspozycją na wodę lub środki drażniące. Na ogół stan zapalny jest umiarkowanie nasilony.

badania przeprowadzonego w Danii dowodzącego, że mutacje *FLG* zwiększają ryzyko wystąpienia wyprysku rąk u chorych na atopowe zapalenie skóry, jak również korelują z wczesnym początkiem zmian i ich utrzymywaniem się u dorosłych.<sup>2</sup> Ponadto wykazano występowanie obniżonego progu rozwoju alergicznego i kontaktowego zapalenia skóry u myszy<sup>3,4</sup>; obserwowano również zwiększoną penetrację czynników chemicznych przez naskórek zarówno ludzi, jak i zwierząt. Dotąd nie określono, czy nosiciele mutacji *FLG*, ze względu na wrodzone nieprawidłowości bariery naskórkowej, powinni unikać zawodowej ekspozycji na czynniki drażniące, jednak wydaje się to prawdopodobne.

Przez prawie dwa lata ocena występowania dwóch najczęstszych mutacji: *FLG* R501X i 2282del4 stanowiła część rutynowej oceny chorych zgłaszających się do kliniki leczenia wyprysku rąk.<sup>8</sup> Wczesne obserwacje kliniczne pozwoliły na opublikowanie serii ośmiu opisów klinicznych współistnienia uogólnionego atopowego zapalenia skóry i wyprysku rąk u chorych będących nosicielami mutacji *FLG*.<sup>8</sup> Wszyscy z nich chorowali na swoisty i podobny rodzaj wyprysku rąk przebiegający z hiperkeratozą i stanem zapalnym w obrębie powierzchni grzbietowej rąk i palców, z rzadkim lub niewystępującym w ogóle zajęciem powierzchni dłoniowej. Powyższa obserwacja jest zgodna z wcześniejszymi danymi sprzed badań nad mutacjami *FLG*, kiedy w pod-

grupach chorych z atopowym zapaleniem skóry stwierdzano różne lub podobne rodzaje wyprysku rąk.<sup>9,10</sup> Autorzy podejrzewają, że w tych badaniach w grupie chorych ze zmianami w obrębie grzbietowej powierzchni rąk uczestniczyli przede wszystkim nosiciele mutacji *FLG*, chociaż u niewielkiej ich liczby mogło występować ciężkie zapalenie skóry związane z niedoborem ekspresji białka filagryny.<sup>3</sup>

Wyprysk rąk może być w pewnym stopniu rozpatrywany jako jednorodna jednostka chorobowa, w przebiegu której okresowo dominują różne stadia rozwojowe (tj. ostre zapalenie skóry definiowane jako rumień i pęcherzyki oraz przewlekłe zapalenie skóry rozumiane jako sucha skóra z obecnością pęknięć i złuszczenia), jednak czynniki sprawcze są różne, w tym substancje drażniące, białka i alergeny.<sup>11,12</sup> Mimo że niekiedy na podstawie obrazu klinicznego i danych z wywiadu, możliwe jest ich ustalenie, często jest to trudne ze względu na oddziałujące wzajemnie potencjalną mieszaną ekspozycję na czynniki drażniące i alergeny, jak również różne predyspozycje genetyczne. Zasadniczo wyprysk rąk spowodowany ekspozycją na alergeny może przebiegać z obecnością rumienia i pęcherzyków,<sup>12</sup> podczas gdy zmiany z podrażnienia charakteryzują się zapaleniem skóry w obrębie przestrzeni międzypalcowych, jak również suchością i pęknięciami skóry. Ponadto, w podgrupie chorych na wyprysk atopowy stwierdza się nawracające zmiany wy-



**Rycina 4.** Nosiciel mutacji *FLG* typ 2 choroby – typowy obraz kliniczny wyprysku rąk: sześćdziesięcioletnia kobieta jest heterozygotyczną nosicielką złożonej mutacji R501X i 2282del4 *FLG* (bycie heterozygotycznym nosicielem złożonej mutacji jest równoznaczne z byciem homozygotycznym nosicielem mutacji prowadzącej do całkowitego braku ekspresji *FLG*).

Obraz kliniczny: stwierdzono uogólnione zmiany wypryskowe w obrębie rąk, złuszczenie, pęknięcia oraz odbarwienia pozapalne. Obecne były wyraźnie zaznaczone linie dłoni.

Historia choroby: ciężki wyprysk atopowy od wczesnego dzieciństwa. W momencie zgłoszenia się do lekarza również stwierdzono nasilone zapalenie skóry w obrębie rąk. W leczeniu stosowano emolienty i glikokortykosteroidy. Chora źle znosiła azatioprynę oraz naświetlania promieniami UV. Wyniki testów płatkowych wykazały dodatnią reakcję na mieszanki zapachowe I i II, na które była narażona obecnie, jak również na siarczan niklu, na który była narażona w przeszłości. Wyniki skórnych testów punktowych były dodatnie z roztworami alergenów pleśni, roztoczy kurzu domowego, trawy, bylicy pospolitej, sierści konia, sierści psa, białka jaja kurzego, mleka krowiego oraz mąki żytniej.

Wnioski: bardzo ciężki wyprysk rąk, wynikający z dużego stanu zapalnego. Gdyby nie obecność nadmiernego bruzdowania dłoni, współistnienie ciężkiego wyprysku atopowego oraz ciężkiego stanu zapalnego i przebieg choroby, nie wysunięto by podejrzenia występowania nieprawidłowości bariery naskórkowej wynikającej z mutacji *FLG*.

pryskowe w obrębie dłoni i podeszew z towarzyszącymi pęcherzykami.<sup>13</sup> Z tego powodu rozpoznanie wyprysku rąk związanego z filagryną może być istotne z klinicznego punktu widzenia, umożliwiając dokonanie dalszego wyodrębnienia podkategorii choroby.

W tym artykule przeglądowym autorzy, w celu prezentacji odmiennych postaci klinicznych wyprysku rąk, przedstawili zdjęcia (ryc. 1-5) zdrowej i zmienionej chorobowo skóry rąk osób, u których występują mutacje *FLG*. Ilustrują one różne sytuacje: od chorych z mutacjami *FLG* i niewystępowaniem wyprysku w przeszłości, do chorych z typowym i nietypowym obrazem wyprysku rąk związanego z filagryną, jak również chorych, u których stwierdza się mutacje *FLG* i wyprysk rąk wywołany ekspozycją na substancje drażniące i alergeny.

## Omówienie

Ręce chorych, u których stwierdza się mutacje *FLG*, różnią się fenotypem (ryc. 1-5). Ze względu na hiperkeratozę, występuje nadmierne pobruzdowanie dłoni, jak również pogrubienie i fałdy skóry w obrębie grzbietowej powierzchni palców. Ponadto stwierdza się obecność ustępujących pęknięć skóry,<sup>14,15</sup> powstających zwykle

zimą, kiedy ze względu na mniejszą wilgotność zmniejsza się nawilżenie skóry. W przypadku zajęcia skóry rąk w przebiegu wyprysku przewlekłego zmiany lokalizują się zwykle na powierzchni grzbietowej rąk i palców (a nawet nadgarstków), podczas gdy dłonie są zajmowane rzadko. Wyprysk charakteryzuje się obecnością rumienia, hiperkeratozy oraz pęknięć skóry, zwykle bez pęcherzyków. Ekspozycja na czynniki drażniące i alergeny może prowadzić do takich samych ostrych objawów jak u osób niebędących nosicielami mutacji, co może w pewnym stopniu nakładać się na obraz kliniczny wyprysku rąk związanego z nieprawidłowościami filagryny.

Rozwój hiperkeratozy w obrębie powierzchni grzbietowej rąk jest związany z większym narażeniem tej okolicy na wysychanie oraz działanie czynników drażniących, takich jak woda, promieniowanie ultrafioletowe, wiatr; zmiany temperatury oraz promieniowanie ciepłe związane z ogrzewaniem pomieszczeń. Osoby z wrodzoną nieprawidłowością bariery skórnej spowodowaną mutacją *FLG* są podatniejsze na rozwój przewlekłej odpowiedzi homeostatycznej, której celem jest odnowa bariery ochronnej. Początkowo przejawia się to pogrubieniem naskórka (hiperkeratoza), a w przypadku dalszego działania wewnętrznych i zewnętrznych czynni-



**Rycina 5. Nosiciel mutacji FLG typ 2 choroby – ekspozycja na złożone alergeny i czynniki drażniące: a) trzydziestoletnia chora jest heterozygotyczną nosicielką mutacji R501X FLG.**

Historia choroby: w przeszłości u chorej nie obserwowano wyprysku atopowego; niemniej od dzieciństwa występowała suchość skóry z towarzyszącą hiperkeratozą w obrębie powierzchni grzbietowej, ponadto obserwowano nadmiernie zaznaczone linie dłoni. Kiedy wystąpił wyprysk rąk, chora pracowała jako fryzjerka. Wyniki testów naskórkowych były dodatnie w zakresie: mieszaniny tiuramów, mieszaniny merkaptanów, merkaptobenzotiazoli, mieszaniny zapachowej I i metylochloroizotiazolinonu/metyloizotiazolinonu, na które była narażona w przeszłości, a słabo dodatnie w przypadku nadsiarczanu amonu, 2-nitro-p-fenyldwuaminy oraz chloracetamidu, mających znaczenie obecnie.

Obraz kliniczny po intensywnej ekspozycji zawodowej: w obrębie ręki prawej rzadko dochodziło do zajęcia powierzchni dłoniowej, w tym występowania pęcherzyków, podczas gdy zmiany w obrębie ręki lewej miały charakter znacznie bardziej nasilonego zapalenia skóry, zajmującego rękę i palce. Chora tłumaczyła te różnice sposobem trzymania i używania nożyczek w ręce prawej oraz trzymania mokrych, farbowanych włosów w ręce lewej, co w rezultacie doprowadziło do wystąpienia asymetrycznego zapalenia skóry z podrażnienia.

b) obraz kliniczny zmian u chorej z ryc. 5a po miejscowym leczeniu glikokortykosteroidami. Na powierzchni grzbietowej stwierdza się hiperkeratozę, rumień, a w obrębie opuszków palców pęknięcia. W obrębie powierzchni dłoniowej obecne są pęcherzyki i lichenifikacja. Płytki paznokciowe są lśniąco z obecnością linii Beau.

Wnioski: w wyniku ekspozycji na czynniki drażniące lub duże stężenia alergenów u nosicieli mutacji FLG może rozwinąć się ciężkie zapalenie skóry. Ostry wyprysk rąk charakteryzuje się obecnością pęcherzyków, jednak w przypadku opanowania ostrej fazy choroby lub jej ustępowania obraz kliniczny przewlekłego wyprysku staje się bardziej typowy, z zajęciem grzbietowych powierzchni rąk, co przedstawiono na ryc. 2.

ków wyzwalających utrzymywanie się zapalenia skóry. Potwierdzeniem takiej interpretacji są wyniki badania, w którym wykazano, że u myszy ft/ft (rodzaj myszy laboratoryjnych z autosomalną recesywną mutacją przejawiającą się charakterystycznymi zmianami w obrębie ogona) z uszkodzeniem filagryny hodowanych w klatkach w kontakcie z czynnikami środowiskowymi częściej dochodzi do rozwoju zapalenia skóry niż u myszy nie-narażonych na taki wpływ.<sup>16</sup> Ponadto zwrócono uwagę,

że cząsteczki filagryny ulegają w zależności od stopnia wilgotności hydrolizie do kwasów karboksylowych, nazywanych naturalnym czynnikiem nawilżającym,<sup>17</sup> przy czym zjawisko to zaczyna się, gdy wilgotność środowiska spadnie poniżej 80% i trwa w miarę dalszego jej zmniejszania się. Celem tego mechanizmu kontrolnego jest ochrona skóry przed odwodnieniem, ponieważ substancje ulegające osmozie są produkowane w zależności od potrzeb. Wielu chorych z Danii zgłaszało samoistną

poprawę, a nawet całkowite ustąpienie zmian skórnych po zmianie środowiska z tamtejszej zimy na środowisko o większej wilgotności powietrza. Powrót do Danii wiązał się zwykle z gwałtownym nawrotem zmian wypryskowych. Podobnie przeniesienie myszy laboratoryjnych ze środowiska wilgotnego do suchego prowadziło do opóźnionego nasilenia proliferacji, co mogło również wpływać na nieprawidłowości bariery naskórkowej.<sup>16</sup> Ponadto, ekspozycja na suche środowisko nasilała syntezę naskórkowego DNA i prowadziła do znacznego rozrostu naskórka.<sup>18</sup> Jest to drugi mechanizm, poza nasiloną syntezą lipidów, służący naprawie nieprawidłowo funkcjonującej bariery skórnej.<sup>19</sup> Podsumowując, powyższe obserwacje wyjaśniają lokalizację hiperkeratozy w obrębie powierzchni grzbietowych rąk i palców występującą zimą u nosicieli mutacji *FLG*, nawet bez stanu zapalnego.

Warto zwrócić uwagę, że stan zapalny skóry, najprawdopodobniej niezależnie od przyczyny, może prowadzić do niedoboru czynnościowego *FLG*.<sup>18</sup> Mutacje *FLG* nie powinny być zatem rozpatrywane jako charakterystyczny objaw zapalenia skóry rąk związanego z filagryną. W przeciwieństwie do większości nabytych chorób zapalnych skóry rąk wpływają one jednak na cały naskórek. Hiperkeratoza przyczynia się do nadmiernego pobrudzenia dłoni, jak również fałdów w obrębie skóry kostek rąk oraz nad stawami międzypaliczkowymi. Choć obecność fałdów skórnych wywołana przewlekłym wypryskiem, w tym wypryskiem atopowym, może być wynikiem czynnościowego deficytu *FLG*. Obecnie autorzy nie mają możliwości przedstawienia ostatecznych kryteriów pozwalających na różnicowanie między nabytym niedoborem *FLG* spowodowanym stanem zapalnym, a niedoborem dziedzicznym związanym z mutacjami *FLG*. Jednym objawem wskazującym na różnice są zmiany uogólnione u osób z genotypem *FLG* (nadmierne pobrudzenie dłoni oraz obecność fałdów skórnych na powierzchni grzbietowej rąk), w przeciwieństwie do ograniczonych zmian w przypadku nabytego niedoboru *FLG*, w przebiegu którego może występować jedynie pogrubienie skóry w grzbietów rąk oraz fałdy. W przyszłości należy skupić się na ocenie swoistości i czułości występowania tych objawów w populacji klinicznej. Wyniki ostatnich badań populacyjnych wskazują, że wartość predykcyjna wyników dodatnich i ujemnych dla występowania nadmiernego pobrudzenia dłoni u nosicieli mutacji *FLG* wynosi odpowiednio 71 i 90%.<sup>20</sup>

Autorzy wykazali, że współistnienie hiperkeratozy grzbietowej powierzchni skóry rąk i palców oraz nadmiernego pobrudzenia dłoni powinno skłonić lekarza do wzięcia pod uwagę możliwości, że nieprawidłowo-

ści bariery naskórkowej związane są z mutacjami *FLG*. Wyniki badania z udziałem dwóch chorych z zespołem CHILD (congenital hemidysplasia with ichthyosiform erythroderma and limb defects) dowodzą, że przyczynowe leczenie skórnych objawów zaburzeń lipidowych może być obiecujące.<sup>19</sup> Fenotyp zespołu CHILD odzwierciedla zarówno niedobór cholesterolu, jak i gromadzenie się toksycznych metabolitów steroli. Miejscowe stosowanie cholesterolu i lowastatyny (ale nie samego cholesterolu) w ciągu 6 miesięcy spowodowało ustąpienie zmian skórnych u obu chorych, a długoterminowa obserwacja wskazywała na dobry rezultat terapii. W innym badaniu stwierdzono jednak, że nawet krótkotrwała ekspozycja na miejscowe glikokortykosterydy o dużej sile działania może destrukcyjnie wpływać na strukturę i funkcję skóry,<sup>21</sup> ponieważ: a) u leczonych w ten sposób myszy obserwowano zahamowanie produkcji i sekrecji keratynosomów, co upośledziło zewnątrzkomórkową dwuwarstwę lipidową; b) tylko trzydniowa kuracja klobetazolem zaburzała równowagę bariery naskórkowej u ludzi, co przejawiało się nieprawidłowościami jej naprawy, zaburzeniami integralności i oporu warstwy rogowej. Na podstawie aktualnych danych uważa się, że chorzy z mutacjami *FLG* powinni ograniczyć stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów, ze względu na już nieprawidłową barierę naskórkową, przy jednoczesnym zastosowaniu preparatów zawierających lipidy, co pozwoli na naprawę zdeorganizowanej dwuwarstwy lipidowej korneocytów.

Autorzy pragną zachęcić do prowadzenia dalszych badań poświęconych występowaniem zależności między obecnością mutacji *FLG* a obrazem klinicznym wyprysku rąk, co może przyczynić się ustalenia znaczących lepszego rokowania.

© Copyright 2012 John Wiley & Sons A/S. This translation of the article The hands in health and disease of individuals with filaggrin loss-of-function mutations: clinical reflections on the hand eczema phenotype by Jeanette Kaae, Toril Menné, Berit C. Carlsen, Claus Zachariae, Jacob P. Thyssen from Contact Dermatitis, 67, 119-124 is reproduced with permission of John Wiley & Sons, A/S.

## Piśmiennictwo

1. Irvine A D, McLeanWH I, Leung D Y M. Filaggrin mutations associated with skin and allergic diseases. *N Engl J Med* 2011; 365: 1315-1327.
2. Thyssen J P, Carlsen B C, Menné T et al. Filaggrin null mutations increase the risk and persistence of hand eczema in subjects with atopic dermatitis: results from a general population study. *Br J Dermatol* 2010; 163: 115-120.
3. Gruber R, Elias P M, Crumrine D et al. Filaggrin genotype in ichthyosis vulgaris predicts abnormalities in epidermal structure and function. *Am J Pathol* 2011; 178: 2252-2263.
4. Scharschmidt T C, Man M Q, Hatano Y et al. Filaggrin deficiency confers a paracellular barrier abnormality that reduces inflammatory thresholds to irritants and haptens. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 496-506.

5. Flohr C, England K, Radulovic S et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1333-1336.
6. Thyssen J P, Carlsen B C, Johansen J D et al. Filaggrin null-mutations may be associated with a distinct subtype of atopic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 528.
7. Lerbaek A, Bisgaard H, Agner T, Ohm K K, Palmer C N, Menné T. Filaggrin null alleles are not associated with hand eczema or contact allergy. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1199-1204.
8. Thyssen J P, Carlsen B C, Johansen J D et al. Filaggrin haploinsufficiency among patients with dermatitis from a tertiary referral centre: early findings and possible phenotype. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 182-183.
9. Nexmand P. Clinical Studies of Besnier's Prurigo, Denmark, University of Copenhagen, Copenhagen, 1948.
10. Simpson E L, Thompson M M, Hanifin J M. Prevalence and morphology of hand eczema in patients with atopic dermatitis. *Dermatitis* 2006; 17: 123-127.
11. Menné T, Johansen J D, Sommerlund M, Veien N K. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 3-12.
12. Johansen J D, Hald M, Andersen B L et al. Classification of hand eczema: clinical and aetiological types. Based on the guideline of the Danish. Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 13-21.
13. Veien N, Menné T. Acute and recurrent vesicular hand dermatitis (pompholyx). In: *Hand Eczema*, Menné T, Maibach H I (eds): Boca Raton, FL, CRC, 2000: pp. 147-164.
14. Thyssen J P, Ross-Hansen K, Johansen J D et al. Filaggrin loss-of-function mutation R501X and 2282del4 carrier status is associated with fissured skin on the hands: results from a cross-sectional population study. *Br J Dermatol* 2011; 166: 46-53.
15. Thyssen J P, Menné T, Zachariae C. *Minervar*. *BMJ* 2012; 344: e2441; doi:10.1136/bmj.e2441 (Published 4 April 2012).
16. FahyCMR, McLeanWHI, Irvine A D. Variation in the development of phenotype in filaggrin-deficiency: a murine model of atopic dermatitis. In: Poster at British Association of Dermatologists Annual Meeting, Manchester, 2011.
17. Scott I R, Harding C R. Filaggrin breakdown to water binding compounds during development of the rat stratum corneum is controlled by the water activity of the environment. *Dev Biol* 1986; 115: 84-92.
18. Howell M D, Kim B E, Gao P et al. Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (3 Suppl. 2): R7-R12.
19. Paller A S, van Steensel M A, Rodriguez-Martin M et al. Pathogenesis-based therapy reverses cutaneous abnormalities in an inherited disorder of distal cholesterol metabolism. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 2242-2248.
20. Brown S J, Relton C L, 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: 884-889.
21. Kao J S, Fluhr JW, Man M Q et al. Short-term glucocorticoid treatment compromises both permeability barrier homeostasis and stratum corneum integrity: inhibition of epidermal lipid synthesis accounts for functional abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 456-464.

## K O M E N T A R Z



**Prof. dr hab. n. med.  
Cezary Kowalewski**  
Klinika Dermatologiczna  
Warszawskiego Uniwersytetu  
Medycznego

Jedną z największych zdobyczy naukowych dermatologii i alergologii początku XXI wieku było wykazanie predyspozycji do zapadalności na choroby alergiczne u osób z zaburzeniem czynności bariery naskórkowej związanej z mutacjami genu kodującego wysoko zróżnicowaną keratynę – filagrynę. Wykazano, że homozygotyczne lub złożone heterozygotyczne mutacje genu, które powodują całkowity brak filagryny w naskórku, wywołują ciężką odmianę rybiej łuski zwyklej zawsze współistniejącą z atopowym zapaleniem skóry, a heterozygotyczne mutacje prowadzą do poronnej rybiej łuski lub suchości skóry i stanowią predyspozycję do zapadalności na atopowe zapalenie skóry, astmę atopową, wykazują związek z występowaniem marszu atopowego, a także predysponują do wyprysku kontaktowego alergicznego

wywołanego np. niklem oraz wyprysku kontaktowego z podrażnienia. W Europie Zachodniej nosicielstwo mutacji w genie kodującym filagrynę ocenia się na około 8-10% populacji, a najczęściej stwierdzane mutacje to R501X i 2282del4. W badaniach polskich w programie ECAP analizowano pod tym kątem materiał genetyczny ponad 6000 osób i wykazano obecność mutacji 2282del4 u około 4%, a mutacji R501X u około 1% populacji. W krajach azjatyckich stwierdza się inne niż w populacji europejskiej mutacje genu filagryny, ale ich kliniczny skutek jest identyczny.

Filagryna jest syntetyzowana w warstwie ziarnistej i stanowi główny składnik korneocytów warstwy rogowej, gdzie następuje jej fizjologiczna degradacja. Produkty enzymatycznej degradacji filagryny są naturalnym czynnikiem nawilżającym, a w procesie jej rozpadu następuje obniżenie wartości pH naskórka z 7,4 do 4,5. Kwaśne pH jest optymalne dla czynności enzymów syntetyzujących lipidy warstwy rogowej, w związku z tym brak lub niedobór filagryny powoduje suchość skóry wynikającą z niedoboru naturalnego czynnika nawilżającego i niedostatecznej syntezy lipidów, a ponadto powoduje wzrost przepuszczalności bariery naskórkowej dla alergenów i substancji drażniących.

Związek między mutacjami genu filagryny a zapadalnością na choroby alergiczne atopowe oraz alergię kontaktową na nikiel jest już dobrze udokumentowany, podczas gdy inne alergeny kontaktowe są w tym kontekście intensywnie badane. Dlatego z dużym zainteresowaniem przeczytałem pracę zespołu Thyssena dotyczącą obrazu klinicznego wyprysku rąk u osób z niedoborem filagryny. Autorzy zbadali grupę chorych z wypryskiem rąk, którzy byli nosicielami najczęstszych w Europie mutacji filagryny, R501X i 22282del4, oraz dla porównania tzw. zdrowych nosicieli tych mutacji. U zdrowych nosicieli mutacji filagryny, to jest u osób bez atopowego zapalenia skóry lub wyprysku rąk w wywiadzie, stwierdzono suchość i hiperkeratozę grzbietowych powierzchni rąk i palców oraz wzmożone pobruzdowanie na powierzchniach dłoniowych. Autorzy sugerują, że taki obraz skóry rąk u osoby bez wywiadu alergicznego może być zagrożeniem wystąpienia wyprysku rąk w przyszłości.

Natomiast w przewlekłym wyprysku rąk u osób z mutacją filagryny, nazwanym przez autorów filaggrin hand eczema, typowy jest stan zapalny na grzbietowych powierzchniach rąk z ograniczonymi tylko zmianami zapalnymi na powierzchni dłoniowej oraz z towarzyszącym wzmożonym bruzdowaniem powierzchni dłoniowej i pofałdowaniem skóry rąk nad stawami paliczkowymi. Z obserwacji autorów wynika, że wyprysk rąk u chorych z niedoborem filagryny charakterystycznie nasila się pod wpływem kontaktu z wodą, zimnym i suchym powietrzem oraz substancjami drażniącymi.

Artykuł Kaae i wsp. potwierdza hipotezę, że uszkodzenie bariery naskórkowej związane z niedoborem filagryny predysponuje do zapadalności na wyprysk rąk, który ma swój charakterystyczny obraz kliniczny. Ponadto wykazuje, że u zdrowych nosicieli mutacji filagryny obecne są swoiste zaburzenia rogowacenia w obrębie skóry rąk i mogą być oni podatni na wystąpienie wyprysku rąk w przyszłości.