

Ichthyosis vulgaris met populatiespecifieke filaggrine (FLG) mutaties

J.M.K. Clabbers¹, S.R.P. Dodemont², M. van Geel³, P.M. Steijlen⁴

¹ Dermatoloog i.o., afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Catharina ziekenhuis, Eindhoven

³ Moleculair geneticus, afdelingen Dermatologie en Klinische Genetica, Maastricht UMC+, Maastricht

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Maastricht UMC+, Maastricht

Correspondentieadres:

J.M.K. Clabbers

E-mail: julia.clabbers@mumc.nl

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Anamnese

Wij zagen een 17-jarige patiënt die sinds de kindertijd bekend is met constitutioneel eczeem. Sinds een maand is er toename van het eczeem met veel jeukklachten waardoor hij de huidlaesies openkrabt. Behandeling met eenmaal daags cetomacrogol-zalf, eenmaal daags cetomacrogolcrème, eenmaal daags hydrocortisoncrème en eenmaal daags 5 mg

desloratadine p.o. had onvoldoende effect. Patiënt doucht één keer per week enkel met water. Patiënt is bekend met meerdere inhalatie- en voedselallergieën (onder andere huisstofmijt, gras- en boompollen, honden, katten en pinda's). Zijn overige voorgeschiedenis vermeldt PDD-NOS. Behoudens een omphalocèle bij geboorte waren geen bijzonderheden rondom de zwangerschap en bevalling; er was met name geen sprake van een collodion. De familieanamnese is negatief voor atopie.

Dermatologisch onderzoek

Bij een huidtype V volgens Fitzpatrick was sprake van een uitgebreide xerosis cutis en squamae en op romp en extremiteiten gepaard gaande met confluërende erythemateuze plaques en lichenificatie. Aan de onderbenen zagen we uitgebreide deels gele crusteuze plaques met craquelé aspect en gepaard gaande met rhagaden. Met name door het beeld aan de onderbenen werd gedacht aan een ichthyosis.

Aanvullend onderzoek

Genetische diagnostiek werd ingezet. Sanger-sequentieanalyse van het steroidsulfatase gen voor X-gebonden recessieve ichthyosis toonde geen pathogene mutaties. Verder onderzoek naar de in West-Europa frequent voorkomende filaggrine (FLG) mutaties voor ichthyosis vulgaris toonde tevens geen afwijkingen. In verband met de moeilijke DNA-samenstelling van het FLG-gen konden vooralsnog alleen deze specifieke mutaties geanalyseerd worden. Omdat patiënt een oorspronkelijk Aziatische komaf heeft, gaven de in Europa bekende mutaties ons echter onvoldoende informatie over het al dan niet aanwezig zijn van een filaggrine mutatie. Sinds korte tijd beschikken wij in het Maastricht UMC+ over een nieuwe methode om het volledige FLG-gen te analyseren, gebruikmakend van 'single molecule Molecular Inversion Probes' (smMIPs) en 'Next Generation Sequencing' (NGS). Middels deze technieken werden bij de patiënt alsnog twee pathogene mutaties gevonden, betreffende c.6950_6957del8 en c.7945delA (NCBI RefSeq: NM_002016.1). De gevonden mutaties werden vervolgens bevestigd met Sanger-



Figuur 1 en 2. Diffuus over de romp en bovenste extremiteiten zagen wij een droge, schilferende huid met confluërende erythemateuze plaques en lichenificatie.

sequenceanalyse. De mutaties zijn reeds eerder beschreven in de Chinese populatie.^{1,2}

Diagnose

Ichthyosis vulgaris met een uitgebreid en deels geïmpetiginiseerd constitutioneel eczeem.

Beleid en beloop

Patiënt werd behandeld met een kuur flucloxaciline driemaal daags 500 mg p.o. gedurende 7 dagen, vaseline-paraffinezalf tweemaal daags, betamethasonzalf eenmaal daags gedurende 4 dagen per week en tacrolimus 0,1% zalf eenmaal daags gedurende 3 dagen per week. Hiermee werden de exacerbatie van het eczeem en de secundaire impetiginisatie op dat moment adequaat behandeld. Desondanks bleef de xerosis cutis aanwezig en het eczeem matig actief.

BESPREKING

In 2006 ontdekte men de belangrijke rol van het filaggrine gen in het ontstaan van ichthyosis vulgaris (OMIM 146700).³ In datzelfde jaar vond men ook een sterke associatie tussen filaggrine mutaties en constitutioneel eczeem, waarmee de genetische verklaring was gevonden voor het vaak voorkomen van constitutioneel eczeem bij patiënten met ichthyosis vulgaris.⁴ Ongeveer 30-50% van de patiënten met ichthyosis vulgaris heeft bijkomend constitutioneel eczeem. Andersom heeft circa 8% van de patiënten met constitutioneel eczeem het klassieke fenotype van een ichthyosis vulgaris.⁵ In de hierop volgende jaren is een sterke associatie gevonden tussen filaggrine mutaties en andere atopische aandoeningen, waaronder allergische rhinitis en astma. Inmiddels zijn in verschillende populaties filaggrine mutaties onderzocht. Enkele daarvan zijn populatiespecifiek en frequent aanwezig in Europa en Azië.

Filaggrine ('filament-aggregating protein') speelt een belangrijk rol in de terminale differentiatie van de epidermis. Profilaggrine is de voorloper van filaggrine en is een belangrijk component in de keratohyaline granulae in het stratum granulosum. Het niet-functionele profilaggrine wordt gedurende het differentiatieproces van de keratinocyten door proteolyse omgezet naar meerdere actieve filaggrine eiwitten. Deze filaggrine eiwitten zorgen voor het samenklonteren van het cytoskelet in de granulaire cellen, waardoor deze cellen in elkaar vallen tot vlakke kernloze squamae. Het gecollabeerde cytoskelet wordt onderdeel van de 'cornified cell envelope': de fysieke barrièrefunctie van het stratum corneum. Allergenen kunnen hierdoor minder goed doordringen in de huid. In het stratum corneum worden degradatieproducten van filaggrine enzymatisch omgezet tot onderdeel van de 'natural moisturizing factors (NMFs)'.¹⁶ De NMFs voorkomen transepidermaal waterverlies en houden de fysiologische pH-waarde van de huid intact.⁷

Bij deficiëntie van filaggrine leidt afname van de hoeveelheid NMFs tot xerosis cutis en bacteriële



Figuur 3 en 4. Met name aan de ventrolaterale zijde van de onderbenen zagen wij forse gelichenificeerde plaques met uitgebreide rhagaden en bruingele crustae.

overgroei van *Staphylococcus aureus* ten gevolge van stijging van de pH-waarde.⁷ Deze verminderde expressie van filaggrine is bij patiënten met ichthyosis vulgaris zichtbaar door reductie dan wel afwezigheid van keratohyaline granulae bij histopathologisch en electronenmicroscopisch onderzoek van het stratum granulosum. De verminderde aankleuring van filaggrine werd middels immunohistochemisch onderzoek aangetoond zowel bij patiënten met ichthyosis vulgaris als met constitutioneel eczeem.^{3,8} Ook de NMFs in het stratum corneum, die vanuit het profilaggrine wordt aangemaakt, is significant verminderd bij patiënten met filaggrine null-mutaties.⁹ Patiënten met loss-of-function (null) filaggrine mutaties hebben een jongere beginleeftijd en slechtere prognose van constitutioneel eczeem (5-6 keer hogere kans op het ontstaan voor de leeftijd van 2 jaar en 2,5 keer hogere kans op een ernstige vorm).¹⁰ Tevens hebben zij significant meer huidinfecties ten opzichte van patiënten met constitutioneel eczeem zonder filaggrine mutatie (gemiddeld 5 episoden per jaar tegenover 1 episode per jaar). Dit verhoogde risico is ook aanwezig bij patiënten met filaggrine mutaties en een relatief mild eczeem. Dit toont aan dat het barrièredefect op zichzelf van groter belang is voor het risico op secundaire infecties dan de activiteit van het eczeem.⁷

Het humaan profilaggrine gen bestaat uit 3 exonen. Het is onderdeel van het 'epidermal differentiation complex' (EDC) gelegen op chromosoom 1q21.¹¹ Tot op heden zijn 85 unieke filaggrine mutaties beschreven in de literatuur.¹² Er is een duidelijk onderscheid in het spectrum van filaggrine mutaties tussen verschillende bevolkingsgroepen, waarbij voornamelijk over de Europese en Aziatische bevolking wordt gerapporteerd. Dit spectrum bestaat uit zowel populatiespecifieke als familiespecifieke mutaties. De mutaties c.1501C>T (p.Arg501*) en c.2282_2285del4 zijn het meest voorkomend in Europa en vormen circa 80% van

de in Europa voorkomende filaggrine mutaties.^{3,13,14} In Japan zijn de mutaties c.7661C>G (p.Ser2554*), c.8666_8667delinsGA (p.Ser2889*), c.9887C>A (p.Ser3296*) en c.3321delA het meest frequent gerapporteerd.¹⁵ Onder de Chinese populatie is het aantal gerapporteerde filaggrine mutaties zeer hoog, echter hiervan zijn negen specifieke mutaties het meest voorkomend (c.1217C>G (p.Ser406*), c.1249insG, c.3321delA, c.4544C>A (p.Ser1515*), c.6950_6957del8, c.7249C>T (p.Gln2417*), c.7264G>T (p.Glu2422*), c.7945delA en c.12919C>T (p.Arg4307*)).^{2,6,14} Slechts een beperkt aantal mutaties is bij meerdere bevolkingsgroepen beschreven. Mogelijk kan een deel hiervan door migratie verklaard worden. Dragerschapfrequentie van specifieke filaggrine mutaties wordt gerapporteerd tussen de 3,7% (Japans) en 9% (Iers).^{16,17} De overerving van filaggrine mutaties is semidominant. Dit houdt in dat heterozygote mutaties een intermediair fenotype kunnen veroorzaken. Patiënten met homozygote en compound heterozygote mutaties hebben een relatief ernstig fenotype en nagenoeg allen zullen eczeem ontwikkelen. Heterozygote dragers hebben een beduidend verminderde, maar wel nog aanwezige, filaggrine expressie en hebben een milder huidbeeld met een matig verhoogd eczeem risico. In de 'gezonde' populatie varieert de filaggrine expressie in de epidermis met circa 10%. Mensen met 90 tot 100% van de normale hoeveelheid filaggrine hebben een licht verhoogd risico op eczeem, terwijl mensen met 100 tot 110% mogelijk lichte protectie hebben tegen dit ziektebeeld. De penetrantie bij heterozygote mutaties wordt geschat rond de 83-90%.^{3,13,17}

De behandeling van ichthyosis vulgaris bestaat uit wasadviezen en het frequent gebruik van emolliëntia, eventueel met toevoeging van hygroscopische (wateraantrekkend, zoals ureum) of keratolytische (ontschilferend, zoals salicylzuur) stoffen. Actieve eczeemlaesies kunnen worden behandeld met topicale corticosteroiden, topicale calcineurine inhibitoren, teerpreparaten en lichttherapie. Ernstige gevallen kunnen behandeld worden met retinoïden p.o. Onderzoek heeft aangetoond dat koolteer de expressie van filaggrine in de huid bij patiënten met constitutioneel eczeem significant verhoogt, wat mogelijk leidt tot een verbeterde barrièrefunctie van de huid.¹⁸

Bij de door ons gepresenteerde patiënt was klinisch sprake van een ichthyosiform huidbeeld met een geëxacerbeerd eczeem. Genetisch onderzoek toonde compound heterozygote mutaties in het filaggrine gen, namelijk c.6950_6957del8 en c.7945delA. Bij de initiële testronde werden geen afwijkingen gevonden, omdat naar in Europa voorkomende mutaties werd gezocht. Gezien de verscheidenheid aan filaggrine mutaties tussen verschillende etnische populaties, is het van groot belang het genetisch onderzoek te richten op mutaties in het volledige FLG-gen. Middels nieuw geïntroduceerde FLG-diagnostiek die gebruikmaakt van smMIPs en

NGS kon het volledige gen geanalyseerd worden en was het mogelijk bij de patiënt alsnog de uit de Chinese populatie afkomstige mutaties aan te tonen. Hiermee kon de diagnose ichthyosis vulgaris bevestigd worden. Beide ouders zijn heterozygoot voor een FLG-mutatie, maar zijn asymptomatisch, waaruit blijkt dat dragerschap niet altijd geassocieerd is met kliniek (onvolledige penetrantie). Introductie van mutatieanalyse voor het volledige FLG-gen geeft meer inzicht in de distributie tussen populatie- en familiespecifieke filaggrine mutaties en verbetert de diagnostiek voor patiënten met ichthyosis vulgaris en/of met een atopische constitutie.

LITERATUUR

- Zhang H, Guo Y, Wang W, Shi M, Chen X, Yao Z. Mutations in the filaggrin gene in Han Chinese patients with atopic dermatitis. *Allergy* 2011;66(3):420-7.
- Chen H, Ho JC, Sandilands A, Chan YC, Giam YC, Evans AT, et al. Unique and recurrent mutations in the filaggrin gene in Singaporean Chinese patients with ichthyosis vulgaris. *The Journal of investigative dermatology* 2008;128(7):1669-75.
- Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Sandilands A, Campbell LE, Zhao Y, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nature genetics* 2006;38(3):337-42.
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nature genetics* 2006;38(4):441-6.
- Fartasch M, Diepgen TL, Hornstein OP. Atopic dermatitis-ichthyosis vulgaris-hyperlinear palms-an ultrastructural study. *Dermatologica* 1989;178(4):202-5.
- Akiyama M. FLG mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema: spectrum of mutations and population genetics. *The British journal of dermatology* 2010;162(3):472-7.
- Cai SC, Chen H, Koh WP, Common JE, Bever HP van, McLean WH, et al. Filaggrin mutations are associated with recurrent skin infection in Singaporean Chinese patients with atopic dermatitis. *The British journal of dermatology* 2012;166(1):200-3.
- Seguchi T, Cui CY, Kusuda S, Takahashi M, Aisu K, Tezuka T. Decreased expression of filaggrin in atopic skin. *Archives of dermatological research* 1996;288(8):442-6.
- Kezic S, Kemperman PM, Koster ES, Jongh CM de, Thio HB, Campbell LE, et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *The Journal of investigative dermatology* 2008;128(8):2117-9.
- Henderson J, Northstone K, Lee SP, Liao H, Zhao Y, Pembrey M, et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: a population-based, longitudinal birth cohort study. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2008;121(4):872-7.e9.
- Zhong W, Cui B, Zhang Y, Jiang H, Wei S, Bu L, et al. Linkage analysis suggests a locus of ichthyosis vulgaris on 1q22. *Journal of human genetics* 2003;48(7):390-2.
- Mutations in FLG. *Human Gene Mutation Database*. 2017.
- Gruber R, Janecke AR, Fauth C, Utermann G, Fritsch PO, Schmuth M. Filaggrin mutations p.R501X and c.2282del4

- in ichthyosis vulgaris. *European journal of human genetics: EJHG* 2007;15(2):179-84.
14. Chen H, Common JE, Haines RL, Balakrishnan A, Brown SJ, Goh CS, et al. Wide spectrum of filaggrin-null mutations in atopic dermatitis highlights differences between Singaporean Chinese and European populations. *The British journal of dermatology* 2011;165(1):106-14.
 15. Nomura T, Akiyama M, Sandilands A, Nemoto-Hasebe I, Sakai K, Nagasaki A, et al. Specific filaggrin mutations cause ichthyosis vulgaris and are significantly associated with atopic dermatitis in Japan. *The Journal of investigative dermatology* 2008;128(6):1436-41.
 16. Nemoto-Hasebe I, Akiyama M, Nomura T, Sandilands A, McLean WH, Shimizu H. FLG mutation p.Lys4021X in the C-terminal imperfect filaggrin repeat in Japanese patients with atopic eczema. *The British journal of dermatology* 2009;161(6):1387-90.
 17. McLean WH. Filaggrin failure - from ichthyosis vulgaris to atopic eczema and beyond. *The British journal of dermatology* 2016;175 Suppl 2:4-7.
 18. Bogaard EH van den, Bergboer JG, Vonk-Bergers M, Vlijmen-Willems IM van, Hato SV, Valk PG van der, et al. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *The Journal of clinical investigation* 2013;123(2):917-27.

SAMENVATTING

Filaggrine ('filament-aggregating protein') speelt een essentiële rol in de terminale differentiatie van de epidermis. Het vormt een belangrijke barrièrefunctie van de huid en voorkomt transepidermaal waterverlies en het doordringen van allergenen in de huid. Het humaan profilaggrine gen bestaat uit drie exonen en is gelegen op chromosoom 1q21. Tot op heden zijn 85 unieke filaggrine mutaties beschreven in de literatuur. Met name de West-Europese en Aziatische populatie is onderzocht. Er is een duidelijk onderscheid in het spectrum van filaggrine mutaties tussen verschillende bevolkingsgroepen, kennis over de afkomst van de patiënt is daarom van groot belang voor het inzetten van gendiagnostiek. Homozygote en compound heterozygote mutaties veroorzaken een relatief ernstig fenotype van ichthyosis vulgaris, terwijl heterozygote dragers over het algemeen een mild huidbeeld vertonen. Patiënten met constitutioneel eczeem en een filaggrine mutatie hebben een significant jongere beginleeftijd van een relatief ernstiger eczeem, met een hogere kans op secundaire infecties. Wij presenteren een patiënt met een uitgebreid eczeembeeld en secundaire impetiginisatie, die bij genetisch onderzoek met behulp van smMIPs ('single molecule Molecular Inversion Probes') en NGS ('Next Generation Sequencing') twee pathogene filaggrine mutaties bleek te hebben: c.6950_6957del8 en c.7945delA.

TREFWOORDEN

ichthyosis vulgaris – filaggrine gen – mutatie – constitutioneel eczeem

SUMMARY

Filaggrin ('filament-aggregating protein') plays an essential role in the terminal differentiation of the epidermis. It forms an important barrier function of the skin preventing transepidermal water loss and penetration of allergens into the skin. The human profilaggrin gene consists of three exons, located on chromosome 1q21. At present, 85 unique filaggrin mutations are described in the literature. Especially the West-European and Asian population have been subject to investigation. There is a clear distinction in the spectrum of filaggrin mutations between different ethnic populations. Therefore knowledge of a patient's ancestry is very important for genetic testing. Homozygote and compound heterozygote mutations cause a relatively severe phenotype of ichthyosis vulgaris. Heterozygote mutation carriers generally show a milder form of ichthyosis vulgaris. Patients with atopic dermatitis and a filaggrin mutation are significantly younger and have a relatively more severe eczema with an increased incidence of secondary infection. We present a patient with an extensive eczema and secondary bacterial impetiginisation. Mutational analysis using NGS (Next Generation Sequencing) and smMIPs (single molecule Molecular Inversion Probes) revealed two pathogenic filaggrin mutations: c.6950_6957del8 and c.7945delA.

KEYWORDS

ichthyosis vulgaris – filaggrin gene – mutation – atopic dermatitis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen