

## Filaggrin förklarar kopplingen mellan atopiskt eksem och iktyos

Det har länge varit känt att torr, fjällande hud (ichthyosis vulgaris) ofta förekommer ihop med atopiskt eksem, som drabbar 20–30 procent av alla barn. Men den genetiska kopplingen mellan sjukdomarna har varit oklar. Vanlig iktyos (incidens 1:300) debuterar i barndomen med grova fjäll på extremiteterna, framför allt vintertid, och har ansetts vara autosomalt dominant nedärvd.

I mikroskopet ses en avsaknad av keratohyalina granula i översta epidermis och ett förtjockat hornlager. Den viktigaste byggstenen i keratohyalin är profilaggrin, ett höggradigt repetitivt protein, som via omvandling till filaggrin polymeriseras till cellgranula. Filaggrinkomplexet är betydelsefullt för aggregeringen av keratinfilament i horncellerna och frisätter flera lågmolekylära ämnen som binder vatten i hornlagret. Brist på komplexet leder alltså till dålig hudbarriär och ett torrt, förtjockat hornlager.

Man har länge letat efter en dominant negativ mutation i den komplicerade profilaggringen som orsak till iktyos. En skotsk grupp ledd av Irwine McLean har nu i stället funnit två inaktiverande mutationer, som är mycket vanligt före-

kommande i befolkningen och som i heterozygot form accentuerar den hudtorrhet som karakteriserar atopiskt eksem. I homozygot form orsakar anlagen däremot manifest iktyos med grova fjäll och uttalad hudtorrhet.

**Fynden ställer många begrepp** på huvudet. Ärftlighetsgången vid iktyos blir plötsligt autosomalt recessiv, eller snarare pseudodominant, då ett enda sjukdomsanlag i vissa fall ger upphov till lindrig iktyos (s k haploinsufficiens). Det patogenetiska sambandet mellan iktyos och den torra huden vid atopiskt eksem kan nu förklaras, vilket också belyser böjveckseksemets komplexa etiologi – IgE-allergi har inte alls samma dominerande patogenetiska roll som vid andra atopiska manifestationer.

Men en försämrad barriärfunktion på grund av minskat profilaggrin i epidermis kan bana väg för att sensibiliserande ämnen lättare penetrerar huden och möter immunsystemet. Att profilaggrin dessutom utgör källan till cis-urokansyra, som är en naturligt förekommande immunmodulerande och UV-filtrerande substans i epidermis, minskar givetvis



Foto: Science Photo Library

**Böjveckseksemets komplexa etiologi får här en ny förklaring. IgE-allergi har inte alls samma dominerande roll som vid andra atopiska manifestationer.**

inte intresset för dessa fynd vid atopiskt eksem och iktyos!

**Anders Vahlquist**  
professor, hudkliniken,  
Akademiska sjukhuset, Uppsala

Smith FJ, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet.* 2006;38:337-41.

Palmer CN, et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet.* 2006;38:441-6.

## Spironolakton ökar risken för mag-tarmblödning och magsår

**BMJ** Enstaka fallrapporter har indikerat att patienter som behandlas med spironolakton drabbas av fler magsår och blödningar i övre gastrointestinalområdet än de som inte behandlas med spironolakton. En holländsk populationsbaserad fall-kontrollstudie startades med data från en primärvårdsdatabas. Alla patienter över 18 år mellan 1 januari 1996 och 9 september 2003 inkluderades. Primär effektparameter var förekomst av gastrointestinal händelse i form av blödning eller sår (ventrikel-/duodenalsår). Patienter med alkoholism och/eller gastrointestinal cancer exkluderades. Totalt inkluderades 306 645 patienter, och 523 fall hittades, varav 314 med övre gastrointestinal blödning och 209 med ulkus. Medelåldern var 63,4 år. Fallen matchades mot tio kontroller/fall (n=5 230) för datum för första händelse, kön och ålder.

Bland de patienter som behandlades med spironolakton sågs en 2,7 gånger så stor, signifikant ökad risk att drabbas av en gastrointestinal händelse (95 procent konfidensintervall, CI, 1,2–6,0;

oddskvot justerad för hjärtsjukdom, ischemisk hjärtsjukdom, ventrikelulcus, och behandling med ACE-hämmare, nitrater, trombocythämmare, antikoagulantia, andra diuretika m fl).

Risken var dosberoende. För patienter som samtidigt använde spironolakton och ulkusläkemedel var risken störst: oddskvot 7,3 (95 procent CI 2,9–18,7). Däremot var inte ökade doser av loopdiuretika eller amilorid förknippade med någon sådan riskökning. Användningen av andra läkemedel var också högre bland fallen än bland kontrollerna.

Aldosteron och andra ämnen med mineralokortikosteroidlik effekt påskyndar bildningen av fibrös vävnad i hjärtat och andra organ genom bindning till mineralokortikosteroidreceptorer. Aldosteronreceptorantagonisten spironolakton hämmar bildningen av fibrös vävnad. Denna hämning är positiv för patienter med hjärt-kärlsjukdom och arteriell hypertension, då den förhindrar fibros i hjärtat. Receptorer för mineralokortikosteroider finns i magen och i mindre grad i duodenum, varför slutsatsen att fibrös

vävnadsbildning via bindning av aldosteron till mineralokortikosteroidreceptorer är viktig för läkning av erosioner/sår i ventrikel och duodenum.

Spironolakton kan därför försämra läkningen av erosioner och resultera i bildning av ventrikel-/duodenalsår med eller utan blödning. Detta kan också förklara varför associationen mellan pågående användning av spironolakton och övre gastrointestinal händelse är högst hos patienter som samtidigt med spironolakton använder ett ulkusläkemedel.

Författarna drar slutsatsen att spironolaktonanvändning ökar risken för gastrointestinal blödning eller gastroduodenalt ulkus. De menar också att både läkare och patienter bör informeras om denna risk. Studien visar på ny information som personal inom hälso- och sjukvården även i Sverige bör uppmärksamma.

**Karin Öhlén**  
leg apotekare, sjukhusapoteket, Sundsvall

Verhamme KM, et al. Spironolactone and risk of upper gastrointestinal events: population based case-control study. *BMJ.* 2006;333:330.