

Síndrome de Netherton: comunicación de dos pacientes

Netherton syndrome: A report of two cases

J.C. Díez de Medina¹, E.C. Antezana¹, M. Sanguenza¹

¹ Dermatólogo
Fundación Piel Bolivia

RESUMEN

El síndrome de Netherton (SN) es una enfermedad transmitida mediante herencia autosómica recesiva, caracterizada por tres rasgos mayores: ictiosis, atopia y defectos estructurales del pelo. No en todos los casos aparecen las tres manifestaciones clínicas simultáneamente, por lo que a veces es difícil llegar al diagnóstico. Presentamos dos casos de síndrome de Netherton, patología extremadamente infrecuente.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Netherton, autosómica recesiva, ictiosis.

ABSTRACT

The Netherton syndrome is a disease with autosomal recessive inheritance, characterized by three major features: ichthyosis, atopy and hair structural defects. None of all cases the three clinical manifestations appear simultaneously, so it is sometimes difficult to obtain the correct diagnosis. We present two cases on Netherton syndrome, an extremely rare pathology.

KEYWORDS: Netherton syndrome, autosomal recessive, ichthyosis.

Introducción

El síndrome de Netherton es una enfermedad rara, se transmite mediante herencia autosómica recesiva y se define por la tríada característica de dermatosis ictiosiforme, alteraciones del tallo piloso y trastornos inmunológicos. Recientemente se ha demostrado que la enfermedad se debe a mutaciones en el gen SPINK5 localizado en el cromosoma 5q32.

Descripción de casos

Estudio analítico, descriptivo y retrospectivo realizado entre marzo de 2005 y abril de 2015, donde presentamos dos pacientes del sexo femenino de dos y ocho años de edad, sin antecedentes personales y familiares de importancia.

Al momento de la consulta presentaron eritema y descamación generalizados que estuvieron presentes desde el nacimiento. Cabello escaso, seco, frágil, quebradizo, de lento crecimiento y alopecia en cejas (Figura 1).

En el estudio histopatológico se evidenció un patrón de tipo psoriasiforme con papilomatosis, acantosis, pa-

raqueratosis y un infiltrado inflamatorio perivascular superficial.

En la dermatoscopia y microscopia electrónica del tallo piloso se mostró la presencia de fracturas transversales donde la porción distal se invagina en la proximal, denominado pelo en bambú, también encontramos tricorrexis nodosa (Figuras 2 y 3).

Durante la evolución de su enfermedad, la primera paciente presentó retraso psicomotor e hipoacusia. La segunda paciente mostró retraso pondoestatural. Ambas pacientes tuvieron mejoría de las lesiones de piel y anexos.

Discusión

En 1949 Comel describió un “curioso tipo de ictiosis congénita” en una mujer joven italiana, que presentaba lesiones eritematosas en el tronco y las extremidades con un doble borde descamativo, que designó como “ichthyosis linearis circumflexa”. En 1958 E.W. Netherton reportó el caso de una niña de 11 años, con una nueva forma de tricorrexis nodosa, que llamó “pelo en bambú”. En su traba-

CORRESPONDENCIA

Juan Carlos Díez de Medina ■ juancarlos.diezdemedina@gmail.com
Torre Ketel c. 15, Calacoto 1er p. consultorio 2. La Paz, Bolivia. Teléfono: (00-591-2) 2796999



Figura 1. Eritema y descamación que mejoran con la evolución e incremento de alteraciones del pelo.

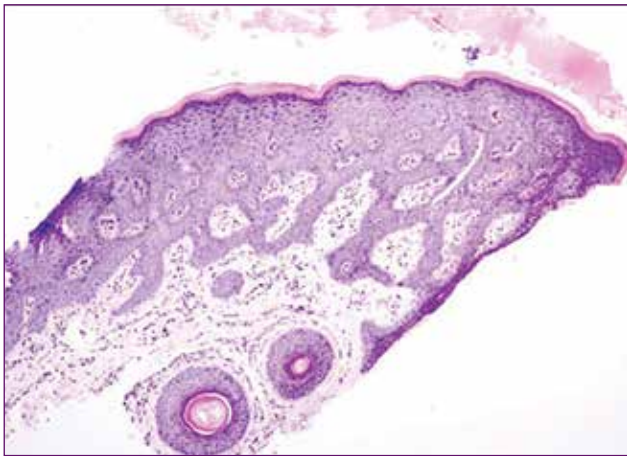


Figura 2. Acanthosis marcada (HE 10x).

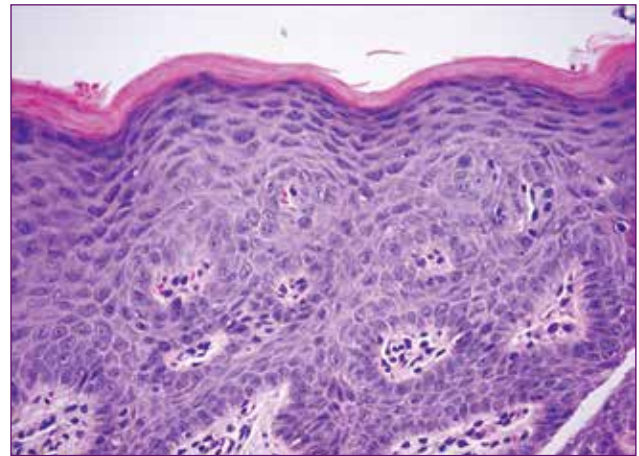


Figura 3. Acanthosis y paraqueratosis (HE 40x).

jo original, Netherton describió una dermatitis exfoliativa diseminada, con prurito paroxístico, pelo opaco y fino. La microscopía óptica del pelo de esta paciente reveló atrofia e invaginación del pelo distal. En 1964 Wilkinson y colaboradores sugirieron el término tricurrexia invaginada en lugar de *bamboo hair*, y describieron con el nombre de Comel-Netherton un síndrome caracterizado por diátesis atópica, alteraciones del tallo del pelo e ictiosis, ya sea del tipo ictiosis linear circunfleja, o bien del tipo eritrodermia ictiosiforme congénita. Posteriormente, Altman y Stroud, y Mevorah y colaboradores notaron la asociación de tricurrexia invaginada con ictiosis linear circunfleja.

En abril de 2000 un grupo de investigadores de la Universidad de Oxford, Inglaterra, descubrieron el gen que se segrega en el SN en el brazo largo del cromosoma 5 banda 32, mediante análisis del ligamiento y mapeo de homocigocidad.¹ Más tarde, el mismo grupo publicó mu-

taciones en un inhibidor de las serinas proteasas (SPINK5) como causante del SN.²

Su incidencia es desconocida, ocurre en menos de uno de cada 200 000 nacimientos.³ No hay predominio de sexo, aunque para algunos autores la enfermedad parece ser menos grave en las mujeres.

Dicho gen codifica una proteína, inhibidora de la serinproteasa, llamada LEKTI, de forma que al no producirse dicha proteína, o al hacerlo de forma defectuosa, se produce una situación proteolítica incontrolada que provoca alteraciones en la ultraestructura del estrato córneo de la epidermis, así como rotura de los puentes disulfuro en el tallo piloso, lo que produce la clínica cutánea y capilar característica.⁴

Los trastornos inmunológicos también se podrían explicar por la mutación de dicho gen, que produciría alteraciones en la diferenciación de los linfocitos T y producción aumentada de IgE.^{5,6} Con múltiples reacciones

positivas a muchos alérgenos, hipercomplementemia C3 y C4, un número reducido de células *natural killer*.

El defecto en la inmunidad celular, en particular del tipo de hipersensibilidad retardada, predispone a infecciones virales, como el HPV.⁷

En un estudio retrospectivo realizado en el Servicio de Dermatología del Hospital Necker-Enfants Malades, en París, Francia, fueron evaluados 51 recién nacidos eritrodermicos, el SN fue la tercera causa de las eritrodermias neonatales, ocurriendo en 18% de los casos.⁸

La enfermedad suele empezar al nacimiento o poco después del mismo, de forma inespecífica, con eritrodermia y descamación, lo que produce frecuentes errores diagnósticos, incluso puede presentar complicaciones como deshidratación, hipernatremia, fallo en el desarrollo y alteraciones en la termorregulación.⁹⁻¹¹

Es posible que los pacientes presenten una eritrodermia ictiosiforme congénita no ampollosa, aunque la mayoría acaban desarrollando unas lesiones más específicas y definidas como ictiosis lineal circunfleja.¹² Estas lesiones consisten en placas eritematosas en formas policíclicas o serpiginosas, y que presentan un doble borde descamativo.

En cuanto a la clínica del tallo piloso, las alteraciones suelen desarrollarse en la infancia; se considera patognomónico del síndrome de Netherton una alteración del tallo piloso consistente en fracturas transversales del mismo, donde la parte más distal se invagina en la proximal, denominada tricornexis invaginada o pelo en bambú presente tanto en el pelo del cuero cabelludo como en cejas, pestañas, vello axilar o púbico.^{13,14} También es frecuente encontrar otras anomalías en el pelo, algunas descritas son la tricornexis nodosa, moniletrix, cabello angulado, pelo helicoidal, pelo en palo de golf, pili torti, pelo pseudopili torti, cabello desflecado (*split hair*) y ciertas alteraciones morfológicas como indentaciones circulares, cambios bruscos en el diámetro del pelo o pseudonudos.⁸ La densidad de lesiones es mayor en las cejas que en el pelo del cuero cabelludo. Otros hallazgos incluyen: pelo escaso, frágil y de crecimiento lento. Las alteraciones del tallo piloso suelen mejorar con la edad. Para obtener la muestra de pelo se debe tener cuidado que al hacer tracción no se rompa a nivel del nodo, por lo que se sugiere afeitar a nivel del cuero cabelludo.¹⁷

Completando la tríada característica del síndrome de Netherton se encuentra la diátesis atópica, en la que se han descrito: lesiones eccematosas, prurito, fiebre alta, angioedema, urticaria, asma alérgico, fiebre del heno y en general cualquier enfermedad del espectro atópico. Es frecuente observar fenómenos de hipersensibilidad in-

mediata, sobre todo del tipo edema angioneurótico tras la ingesta de algunos frutos secos, reacciones alérgicas a alimentos (huevo, leche y frutos secos), al polvo, ácaros y pelo de animales, elevación importante de IgE e infecciones frecuentes.^{9,12,16,17}

Manifestaciones sistémicas

Retraso pondoestatural: es lo habitual y en muchos casos lleva a la desnutrición y muerte.

Es difícil distinguir si se debe a causa cutánea o intestinal, ya que se ha descrito atrofia de las vellosidades intestinales que justifica la mala absorción. En un gran número de pacientes la severidad de los síntomas disminuye con la edad, sobre todo a partir del segundo o tercer año de vida, cuando desaparece la enteropatía y mejora la dermatitis.¹⁸

Retraso psicomotor: se ha descrito retraso mental y otras anomalías neurológicas, como epilepsia, pero se desconoce la causa.

Infecciones repetidas: elevada incidencia de infecciones cutáneo-mucosas, óticas y de las vías respiratorias superiores.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con todas las causas de eritrodermia neonatal y del lactante: dermatitis seborreica, enfermedad de Leiner, síndrome de hiper IgE, dermatitis infecciosas, inmunodeficiencias, trastornos metabólicos, dermatitis atópica, psoriasis, pitiriasis rubra pilaris, acrodermatitis enteropática, síndrome de Omenn, eritroqueratodermia variabilis, enfermedad injerto contra huésped. En estos casos, la edad de presentación, el patrón hereditario, las características clínicas, la evolución, así como los hallazgos histológicos y moleculares conducen al diagnóstico correcto.^{14,19}

La histopatología muestra un patrón psoriasiforme inespecífico con hiperqueratosis paraqueratósica, acantosis y papilomatosis.^{4,10}

Recientemente se ha demostrado, mediante inmunohistoquímica, la ausencia de la proteína LEKTI en el estrato granuloso de la epidermis en los pacientes con síndrome de Netherton.¹¹

No existe ningún tratamiento eficaz para este trastorno. Es fundamental la educación y comprensión de la patología por parte de la familia, ya que estamos frente a una enfermedad crónica, con un importante componente hereditario, y en algunos casos se requiere apoyo psicológico.

En relación con las medidas higiénicas, se deben evitar los factores que causen irritación cutánea, como ropa de lana. El pelo debe cuidarse de los traumatismos por las alteraciones del tallo piloso.

El tratamiento dependerá, en primer lugar, de la presencia de complicaciones en el periodo neonatal; en tal caso puede ser necesario el ingreso de estos pacientes a la unidad de cuidados neonatales.

Para las lesiones cutáneas es posible que se requiera el empleo de emolientes, corticoides tópicos, pero evitar su uso prolongado por el hipercortisonismo iatrogénico, queratolíticos, retinoides orales y tacrolimus. En algunos casos se ha observado mejoría con PUVA terapia, REPUVA y lactato de amonio al 12% y UVAI, pero las lesiones empeorarán en cuanto se suspende el tratamiento.^{9, 20}

En la literatura se han documentado sólo dos casos de carcinoma en pacientes con SN: una mujer con carcinoma de células escamosas vulvar sobre un área con papilomatosis anogenital, y un hombre con cáncer de piel no melanoma en el dorso de la mano.⁷ Esta relación llevó a algunos autores a plantear un posible rol facilitador de la infección HPV y fotoquimioterapia.

Interés de la presentación

Se trata de dos casos de una patología poco frecuente y de difícil diagnóstico debido al cambio de las lesiones cutáneas y del pelo durante la evolución de la enfermedad. Aunque como toda genodermatosis no tiene un tratamiento específico, el cuadro clínico es crónico, no se asocia a mortalidad salvo en etapas tempranas, y en el que también debemos considerar la genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chavanas, S, Garner, C, Bodemer, C, Ali, M, Teillac, D.H, Wilkinson, J. *et al*, "Localization of the Netherton syndrome gene to chromosome 5q32, by linkage analysis and homozygosity mapping", *Am J Hum Genet*, 2000, 66 (3): 914-921.
2. Chavanas, S, Bodemer, C, Rochat, A, Hamel-Teillac, D, Ali, M, Irvine, A.D, Bonafe, J.L, Wilkinson, J, Taieb, A, Barrandon, Y, Harper, J.I, De Prost, Y. y Hovnanian, A, "Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome", *Nat Genet*, 2000, 25 (2): 141-142.
3. Emre, S, Metin, A, Demirseren, D. *et al*, "Two siblings with Netherton syndrome", *Turk J Med Sci*, 2010, 40 (5): 819-823.
4. Raghunath, M, Tontsidou, L, Oji, V. *et al*, "SPINK5 and Netherton syndrome: novel mutations, demonstration of missing LEKTI, and differential expression of transglutaminases", *J Invest Dermatol*, 2004, 123: 474-483.
5. Krasagakis, K, Ioannidou, D.J, Stephanidou, M, Manios, A, Panayiotides, J.G. y Tosca, A.D, "Early development of multiple epithelial neoplasm in Netherton syndrome", *Dermatology*, 2003, 207: 182-184.
6. Ansai, S, Mitsunashi, Y. y Sasaki, K, "Netherton's syndrome in siblings", *Br J Dermatol*, 1999, 141 (6): 1097-1100.
7. Weber, F, Fuchs, P.G, Pfister, H.J, Hintner, H, Fritsch, P. y Hoepfl, R, "Human papillomavirus infection in Netherton's syndrome", *Br J Dermatol*, 2001, 144 (5): 1044-1049.
8. Powell, J, Dawber, R.P.R, Ferguson, D.J.P. y Griffiths, W.A.D, "Netherton's syndrome: increased likelihood of diagnosis by examining eyebrow hairs", *Br J Dermatol*, 1999, 141: 544-546.
9. Greene, S.L. y Muller, S.A, "Netherton's syndrome. Report of a case and review of the literature", *J Am Acad Dermatol*, 1985, 13: 329-337.
10. Muller, F.B, Hausser, I, Berg, D. *et al*, "Genetic analysis of a severe case of Netherton syndrome and application for prenatal testing", *Br J Dermatol*, 2002, 146: 495-499.
11. Ong, C, O'Toole, E.A, Ghali, L. *et al*, "LEKTI demonstrable by immunohistochemistry of the skin: a potential diagnostic skin test for Netherton syndrome", *Br J Dermatol*, 2004 151: 1253-1257.
12. Gallego, M.A, Dauden, E, Guerra, A, Vanaclocha, F. e Iglesias, L, "Síndrome de Netherton: estudio de dos nuevos casos con ictiosis lineal circunfleja (Comel) y tricornexis invaginada", *Actas Dermosifiliogr*, 1988, 79: 519-523.
13. Muller, F.B, Hausser, I, Berg, D. *et al*, "Genetic analysis of a severe case of Netherton syndrome and application for prenatal testing", *Br J Dermatol*, 2002, 146: 495-499.
14. Pruszkowski, A, Bodemer, C, Fraitag, S, Teillac-Hamel, D, Amoric, J.C. y De Prost, Y, "Neonatal and infantile erythrodermas: a retrospective study of 51 patients", *Arch Dermatol*, 2000, 136: 875-880.
15. Pérez, L. y Benavidez, A, "Síndrome de Netherton", *Rev Chilena Dermatol*, 2002, 18 (2): 146-151.
16. Yerebakan, O, Uguz, A, Keser, I. *et al*, "Netherton syndrome associated with idiopathic congenital hemihypertrophy", *Pediatr Dermatol*, 2002, 19: 345-348.
17. Chao, S.C, Richard, G. Lee, J.Y, "Netherton syndrome: report of two Taiwanese siblings with staphylococcal scalded skin syndrome and mutation of SPINK", *Br J Dermatol*, 2005, 152: 159-165.
18. Hernández, A. y De Unamuno, P, "Síndrome de Netherton", *Piel*, 2000, 15: 480-483.
19. Scheimberg, I, Hoeger, P.H, Harper, J.I, Lake, B. y Malone, M, "Omenn's syndrome: differential diagnosis in infants with erythroderma and immunodeficiency", *Pediatr Dev Pathol*, 2001, 4 (3): 237-245.
20. Allen, A, Siegfried, E, Silverman, R, Williams, M.L, Elias, P.M, Szabo, S.K. y Korman, N.J, "Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome", *Arch Dermatol*, 2001, 137 (6): 747-750.