Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 26/09/2020
Data de Aprovação: 16/05/2021

RELATO DE CASO

Síndrome de Netherton: relato de caso

Netherton's syndrome: case report

Sabrina Hernandes Conceição[1], Gabriela Teodoro Machado[1], Edmara Laura Campiolo[1], João Ricardo Azevedo Silva[2]

Palavras-chave:
Síndrome de Netherton,
Ictiose,
Doenças dos Anexos.

Resumo

Introdução: A síndrome de Netherton (SN), um dos distúrbios mais graves da cornificação, é uma doença autossômica recessiva caracterizada pela mutação no *gene SPINK5* no cromossomo 5q32. Sua incidência é estimada em 1:100.000 a 1:200.00 nascidos vivos, com um fenótipo bastante variável entre os pacientes. O quadro clínico é baseado na tríade eritrodermia ictiosiforme congênita, tricorrexe invaginada e manifestações atópicas. **Objetivos:** O objetivo desse artigo é relatar o caso de um paciente com alterações clássicas da SN. **Métodos:** O artigo em questão trata de um relato de caso de um pré-escolar que apresentou, já no período neonatal, manifestações clínicas e complicações decorrentes da doença, associado a mutações do *gene SPINK5*.**Resultados e Discussões:** O relato de caso evidencia as diversas manifestações clínicas que os pacientes acometidos podem apresentar, demonstrando os critérios necessários para fechar o diagnóstico para a SN. **Conclusões:** A SN é uma doença rara, apresenta um fenótipo bastante variável entre os pacientes e possui um potencial risco de complicações. Por isso, é necessário o reconhecimento precoce do quadro clínico associado a um maior acesso aos exames diagnósticos específicos, o que possibilitaria uma instituição de tratamento precoce adaptada às necessidades dos pacientes.

Keywords:
Netherton Syndrome,
Icthyosis,
Adnexal Diseases.

Abstract

Introduction: Netherton's syndrome (SN), one of the most serious disorders of cornification, is an autosomal recessive disease characterized by a mutation in the *SPINK5 gene* on chromosome 5q32. Its incidence is estimated at 1:100,000 to 1:200,00 live births, with a very variable phenotype among patients. The clinical picture is based on the congenital ichthyosiform erythroderma triad, invaginated trichorexis and atopic manifestations. **Objectives:** The purpose of this article is to report the case of a patient with classic NS changes. **Methods:** The article in question deals with a case report of a preschooler who presented, already in the neonatal period, clinical manifestations and complications resulting from the disease, associated with mutations of the *SPINK5 gene*. **Results and Discussions:** The case report highlights the various clinical manifestations that affected patients may present, demonstrating the criteria necessary to close the diagnosis for NS. **Conclusions:** SN is a rare disease, has a highly variable phenotype among patients and has a potential risk of complications. Due to the variability of clinical presentation, the diagnosis can be difficult and take years to establish. This demonstrates the importance of early recognition of the clinical condition associated with greater access to specific diagnostic tests, which would enable an institution of early treatment adapted to the needs of patients.

[1] Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Pediatria - Londrina - PR - Brasil.
[2] Universidade Estadual de Maringá, Pediatria - Maringá - PR - Brasil.

Endereço para correspondência:
Sabrina Hernandes Conceição.
Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Av. Jockei Club, 485 - Hipica, Londrina/PR, 86067-000. E-mail: sabrinahernandes.sh@hotmail.com

Este trabalho está licenciado sob uma Creative Commons Attribution 4.0 International License.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Netherton (SN) – OMIM número 256500 –, é uma doença autossômica recessiva rara, caracterizada pela tríade: eritrodermia ictiosiforme congênita, tricorrexe invaginada e manifestações atópicas[1], devido a mutações no *gene SPINK5* no cromossomo 5q32[1,2].

A SN é um dos distúrbios mais graves da cornificação, com manifestações ao nascimento de eritroderma descamativo generalizado, possuem alto risco de complicações com risco de vida, como: desidratação hipernatrêmica, falha no crescimento e sepse. Em crianças mais velhas, pode ocorrer uma ampla variedade de manifestações alérgicas, incluindo dermatite atópica grave, asma, febre do feno e níveis séricos marcadamente elevados de imunoglobulina E[3].

O fenótipo da SN pode ser bastante variável entre os pacientes, podendo haver alterações na gravidade do fenótipo ao longo do tempo. Devido à variabilidade da apresentação clínica e sua alteração ao longo do tempo, o diagnóstico pode ser difícil, um alto índice de suspeita é necessário para os pacientes que manifestam um fenótipo leve ou incompleto[4].

A suspeita clínica deve ser levantada em todos os neonatos e lactentes com eritrodermia ictiosiforme, pois aproximadamente 20% terão SN. Em crianças mais velhas, a presença de placas eritematosas serpiginosas com escala típica de dois gumes (ictiose lineares circunflexa) no tronco e nas extremidades sugere SN. Esse diagnóstico também deve ser considerado em crianças com eczema atópico que não responde ao tratamento padrão[1,2].

Ainda, tanto em crianças quanto em adultos, a presença de pelos escassos e frágeis, associada a lesões eczematosas semelhantes a dermatites atópicas, deve levantar suspeitas de SN e solicitar um exame microscópico ou dermoscópico cuidadoso de cabelos e sobrancelhas quanto à tricorrexe invaginada[1,2].

O diagnóstico é feito com base na presença de um ou mais critérios, além de doenças alérgicas (dermatite atópica, diátese atópica, alergias alimentares, febre do feno, história de anafilaxia, níveis elevados de IgE, eosinofilia): lesões cutâneas típicas, resultados típicos do cabelo - cabelos TI, "T-golfe" e "palito de fósforo", história da SN em um irmão, identificação de uma mutação *SPINK5* na linha germinativa por sequenciamento de DNA[5].

RELATO DE CASO

Pré-escolar, 3 anos e 1 mês, masculino, branco, apresentou, no período neonatal, placas descamativas finas e brancas, sobre um fundo de pele eritematoso (Figura 1). Nos primeiros meses de vida, evoluiu com hospitalizações recorrentes devido a infecções do trato respiratório, anemia, desidratação e desnutrição. Durante a introdução da alimentação complementar, o menor apresentou vários episódios de anafilaxia a alimentos comuns, como o feijão; como consequência apresentou atraso do desenvolvimento neuropsicomotor e déficit pôndero-estatural. Possui pais não consanguíneos e sem antecedentes familiares de doenças dermatológicas, congênitas ou autoimunes.



Figura 1. Manifestações clínicas do paciente. **A-E:** Lesões tipo eritrodermia descamativas; **C:** Lesões tipo eritrodermia descamativas e áreas de rarefação de cabelos.

No exame clínico identifica-se lesões tipo escamas dérmicas espessas, xerodermia importante, ictiose, linear circunflexa, rarefação de pelos e hipotriquia. Nos exames laboratoriais há aumento dos níveis séricos totais de IgE e IgA, biópsia de pele compatível com acantose com hiperceratose, focos de paraceratose e espongiose, derme com infiltrado linfoide e mutações do *gene SPINK5* ao exame genético, o que somado ao quadro clínico possibilitou o diagnóstico de SN. Atualmente, está em seguimento com os serviços de dermatologia e alergia, e em uso de imunoglobulina G mensalmente e medicações tópicas diárias à base de ácido hialurônico e glicerina.

DISCUSSÃO

A SN, cuja incidência é estimada em 1:100.000 a 1:200.000 nascidos vivos, apresenta um fenótipo bastante variável entre os pacientes[1]. Em um estudo publicado em 2002, que objetivou determinar as causas de eritrodermia congênita em uma série de pacientes, relata que a SN pode representar até 18% dos casos[2].

As manifestações clínicas incluem eritrodermia descamativa generalizada; cabelos quebradiços, opacos e com áreas de rarefação, além de achados como tricorrexe invaginada, tricorrexe nodosa e pilitorti, manifestações atópicas associadas a níveis elevados de imunoglobulina E (IgE) e eosinofilia. Manifestações de atopia podem se tornar aparentes no período

neonatal e aumentar durante a infância. Eles incluem dermatite atópica, que pode ser grave; alergias alimentares, muitas vezes graves e múltiplas; febre do feno e asma. Angioedema e anafilaxia, principalmente em alimentos, também foram relatados. Dentre as manifestações extracutâneas, pode-se observar leve atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, infecções cutâneas e sistêmicas recorrentes, baixa estatura e deficiência do hormônio de crescimento[1,2].

Assim como exposto, o paciente em questão apresentou-se com sintomatologias típicas da SN de forma precoce: eritrodermia descamativa, rarefação de pelos, atopias diversas, IgE sérico >600 e atraso de desenvolvimento neuropsicomotor.

O diagnóstico da SN é baseado em (Figura 2)[1,6]:

Mesmo que tenha um quadro bastante característico da SN, diante de sua raridade, desconhecimento de sua existência e dificuldade de acesso aos exames específicos, o caso apresentado teve diagnóstico efetivado após 2 anos de sintomatologia, através do teste genético com a presença da mutação do gene SPINK5, o que demonstra a dificuldade no reconhecimento desta entidade e, desse modo, atraso no diagnóstico.

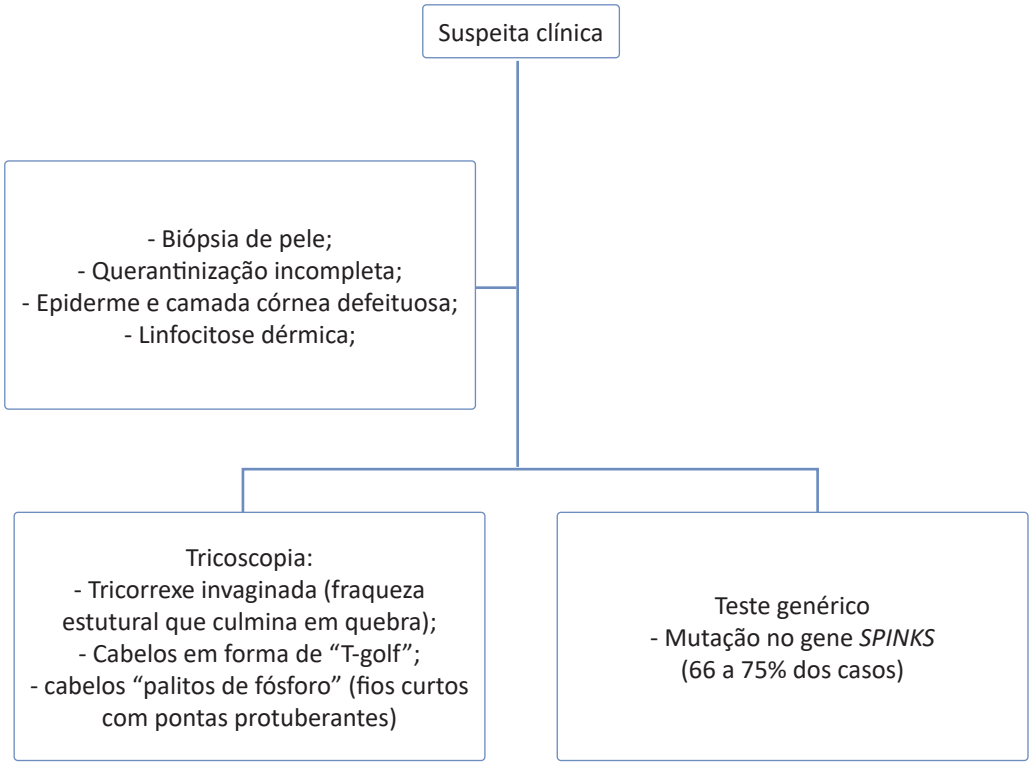


Figura 2. Fluxograma de diagnóstico da SN.

Atualmente, não existe tratamento específico para essa síndrome. A terapia é amplamente sintomática e deve ser adaptada às necessidades de cada pacientes, que inclui anti-histamínicos, corticoterapia tópica e inibidores tópicos da calcineurina. Tem-se descrito a melhora em alguns pacientes com quadros graves da SN após a terapia de reposição da imunoglobulina intravenosa[2,7].

Alguns relatos notaram benefícios para os pacientes da fototerapia com ultravioleta B de banda estreita. Ainda, há relatos isolados de uso bem-sucedido de inibidores do fator de necrose tumoral alfa (por exemplo, infliximab) para o tratamento de lesões inflamatórias da pele na SN. Os inibidores da calicreína estão sob investigação e desenvolvimento e parecem melhorar os sintomas da SN em modelos animais. A terapia gênica usando um vetor lentiviral que codifica o inibidor da serina protease do *gene Kazal tipo 5 (SPINK5)* também está sob investigação[8-11].

O paciente realizou, incialmente, terapia com retinoides e ciclosporina, porém apresentou intolerância gastrointestinal e não houve melhora do quadro após alguns meses de tratamento. Atualmente, está em uso da imunoglobulina G e medicações tópicas, apresentando melhora parcial dos sintomas, mantendo-se prurido e descamação intensa.

Sabe-se que o prognóstico é favorável para pacientes com SN que evoluem para um fenótipo mais leve ao longo do tempo. Carcinomas epidermoides de células escamosas e carcinomas basocelulares podem se desenvolver em idade precoce[2].

CONCLUSÃO

A SN é uma doença rara, apresenta um fenótipo bastante variável entre os pacientes e possui um potencial risco de complicações. Pela variabilidade da apresentação clínica, o diagnóstico pode ser difícil e levar anos para ser firmado. Isso demonstra a importância do reconhecimento precoce do quadro clínico, associado a um maior acesso aos exames diagnósticos específicos, o que possibilitaria uma instituição de tratamento precoce adaptada às necessidades dos pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Duquia RP, Junior HLA, Souza PRM, Vettorato G. Síndrome de Netherton com 20 anos de acompanhamento. An Bras Dermatol. 2006;81(6):563-6.
2. Pruszkowski A, Bodemer C, Fraitag S, Teillac-Hamel D, Amoric JC. Neonatal and infantile erythrodermas: a retrospective study of 51 patients. Arch Dermatol. 2000 Jul;136(7):875-80.
3. Netherton EW. A unique case oftrichorrhexis nodosa; bamboo hairs. AMA Arch Derm. 1958 Oct;78(4):483-7.
4. Hachem JP, Wagberg F, Schmuth M, Crumrine D, Lissens W, Jayakumar A, et al. Serine protease activityand residual LEKTI expression determine phenotype in Netherton syndrome. J Invest Dermatol. 2006 Jul;126(7):1609-21.
5. Sprecher E, Chavanas S, DiGiovanna JJ, Amin S, Nielsen K, Prendiville JS, et al. The spectrum of pathogenic mutations in SPINK5 in 19 families with Netherton syndrome: implications for mutation detection and first case of prenatal diagnosis. J Invest Dermatol. 2001 Ago;117(2):179-87.
6. Bitoun E, Chavanas SC, Irvine AD, Lonie L, Bodemer C, Paradisi M, et al. Netherton syndrome: disease expression and spectrum of SPINK5 mutations in 21 families. J Invest Dermatol. 2022 Fev;118(2):352-61.
7. Cesar P, Rosário NF, MarioniL P. Deficiência seletiva de IgM em Síndrome de Netherton. Rev Bras Alergia Imunopatol. 1998 Mai/Jun;21(2):91-6.
8. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, Young ML, Monaco-Shawever L, Kleiner G, et al. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(3):536-43.
9. Fontao L, Laffitte E, Briot A, Kata G, Roux-Lombard P, Fraitag S, et al. Infliximab infusions for Netherton syndrome: sustained clinical improvement correlates with a reduction of thymicstromal lymphopoietin levels in theskin. J Invest Dermatol. 2011 Set;131(9):1947-50.
10. Tan X, Soualmia F, Furio L, Renar JF, Kempen I, Qin L, et al. Toward the first class of suicide inhibitors of kallikreins involved in skin diseases. J Med Chem. 2015 Jan;58(2):598-612.
11. Di WL, Mellerio JE, Bernadis C, Harper J, Abdul-Wahab A, Ghani S, et al. Phase I study protocol for ex vivo lentiviral gene therapy for the inherited skin disease, Netherton syndrome. Hum Gene Ther Clin Dev. 2013;24(4):182-90.