

Zespół Comèla-Nethertona – opis przypadku

Comèl-Netherton syndrome – case report

Izabela Błazewicz, Alicja Rustowska, Aleksandra Wilkowska, Roman J. Nowicki

Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przegl Dermatol 2014, 101, 481–486
DOI: 10.5114/dr.2014.46950

SŁOWA KLUCZOWE:

rybia łuska linijna okrężająca,
włosy bambusowate.

KEY WORDS:

ichthyosis linearis circumflexa,
bamboo hair.

ADRES DO KORESPONDENCJI:

lek. Izabela Błazewicz
Katedra i Klinika Dermatologii,
Wenerologii i Alergologii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-211 Gdańsk
faks: +48 58 349 25 86
e-mail: izabela.blazewicz@wp.pl

STRESZCZENIE

Wprowadzenie. Zespół Comèla-Nethertona jest rzadką, dziedziczną autosomalnie recesywnie genodermatozą charakteryzującą się występowaniem wrodzonej erythrodermii ichtiotycznej, rybiej łuski linijnej okrężającej, obecnością włosów bambusowatych i skazy atopowej. Zespół ten spowodowany jest mutacją w genie SPINK 5, kodującym inhibitor proteazy serynowej LEKTI.

Cel pracy. W pracy przedstawiono trudności diagnostyczne i terapeutyczne u pacjenta z rozpoznaniem zespołu Comèla-Nethertona.

Opis przypadku. Przedstawiamy przypadek 3-letniego chłopca, u którego od pierwszej doby życia obserwowano uogólnioną erythrodermię ichtiotyczną i rozlane, grubopłatkowe złuszczenie naskórka. Diagnostyka różnicowa obejmowała zespół Omenna, atopowe zapalenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry oraz niepęcherzową wrodzoną erythrodermię ichtiotyczną. Ostatecznie na podstawie badania mikroskopowego, w którym wykazano obecność włosów bambusowatych, oraz całości kształtu obrazu klinicznego rozpoznano zespół Comèla-Nethertona.

Wnioski. Ze względu na podobieństwo do innych erythrodermii rozpoznanie zespołu Comèla-Nethertona w pierwszych miesiącach życia stwarza problemy, a u starszych dzieci nawracające infekcje skóry oraz nasilenie skazy atopowej są przyczyną trudności terapeutycznych i wymagają współpracy wielu specjalistów.

ABSTRACT

Introduction. Comèl-Netherton syndrome is a rare autosomal recessive genodermatosis characterized by congenital ichthyosiform erythroderma, ichthyosis linearis circumflexa, trichorrhexis invaginata, and atopic diathesis. Comèl-Netherton syndrome is caused by mutations of the SPINK5 gene, which encodes the serine protease inhibitor LEKTI.

Objective. We present diagnostic and therapeutic difficulties in a patient with Comèl-Netherton syndrome.

Case report. We present the case of a 3-year-old boy, in whom from the first day of life generalized ichthyosiform erythroderma and diffuse exfoliation of the skin were observed. The differential diagnosis included Omenn syndrome, and atopic and seborrheic dermatitis. Finally, based on the overall clinical picture and microscopic examination of the hair, which showed the presence of bamboo hair, Comèl-Netherton syndrome was diagnosed.

Conclusions. Because of similarity to other erythroderma, diagnosis of Comèl-Netherton syndrome in the first months of life creates diagnostic

problems. In older children, recurrent skin infections and atopic diathesis can cause therapeutic difficulties and require the cooperation of many specialists.

WPROWADZENIE

Zespół Comèla-Netherotona jest rzadką, dziedziczną autosomalnie recesywnie genodermatozą dotyczącą skóry, włosów i układu immunologicznego, opisaną po raz pierwszy przez Comèla w 1949 roku i Netherotona w 1958 roku [1]. Częstość występowania choroby szacuje się na około 1 na 200 000 tysięcy osób. Dotychczas w piśmiennictwie zanotowano około 200 przypadków tego schorzenia. Przyczyną zespołu jest mutacja w genie SPINK5 (ang. *serine protease inhibitor Kazal-type 5*), zlokalizowanym na ramieniu długim chromosomu 5, kodującym inhibitor proteazy serynowej LEKTI (ang. *lymphoepithelial Kazal-type-related inhibitor*) [2]. Brak LEKTI prowadzi do nadmiernej aktywności proteaz serynowych, co powoduje upośledzenie bariery naskórkowej, stan zapalny i ułatwione wnikanie alergenów [3].

CEL PRACY

W pracy przedstawiono trudności diagnostyczne i terapeutyczne u pacjenta z rozpoznaniem zespołu Comèla-Netherotona.

OPIS PRZYPADKU

Przedstawiamy przypadek 3-letniego dziecka zdrowych rodziców, urodzonego w 40. tygodniu ciąży, z ciążą pierwszej, niepowikłanej, z masą urodzeniową 3100 g i 8 punktami w skali Apgar. Od pierwszej doby życia u pacjenta obserwowano zmiany skórne w postaci erytrodermii z towarzyszącym masywnym złuszczeniem naskórka, obrzękiem twarzy i kończyn dolnych. Stwierdzono również żółtaczkę. Nie obserwowano hepatosplenomegalii i limfadenopatii.

W 3. miesiącu życia dziecko było hospitalizowane w Klinice Immunologii z rozpoznaniem gronkowcowego złuszczonego zapalenia skóry, choroby hemolitycznej w zakresie grup głównych krwi i zakażenia układu moczowego. Podjęto wówczas diagnostykę w kierunku zaburzeń odporności i wrodzonych zespołów rybiej łuski. Wykazano prawidłowe stężenie immunoglobulin A, M, G, prawidłowy panel rozwojowy limfocytów w cytometrii przepływowej i prawidłowy test transformacji blastycznej.

Na podstawie powyższych wyników nie stwierdzono cech ciężkiego złożonego niedoboru odporności, obserwowano natomiast zwiększające się stężenia immunoglobuliny E (IgE) w kolejnych badaniach (69, 139, 214 IU/ml), eozynofilię (20%), leukocytozę (34 tysięcy), niedokrwistość normocytarną i małopłytkowość. W badaniu histopatologicznym wycinka skóry stwierdzono parakeratozę, akantozę i okołonaczyniowe nacieki zapalne. Nie wykazano charakterystycznych dla zespołu Comèla-Netherotona cech w badaniu mikroskopowym włosów, brwi i rzęs. W trakcie hospitalizacji pacjent przeżył zakażenie rotawirusowe o ciężkim przebiegu, z odwodnieniem hipernatremicznym, wymagał częściowego żywienia pozajelitowego. Chłopiec w 5. miesiącu życia został przekazany do Kliniki Pediatrii w celu dalszej diagnostyki. W trakcie pobytu w Klinice pacjenta konsultowano dermatologicznie. W badaniu przedmiotowym stwierdzono zmiany rumieniowo-obrzękowe w obrębie skóry twarzy i szyi oraz grubopłatkowe złuszczenie naskórka, szczególnie nasilone w obrębie twarzy, skóry owłosionej głowy, okolicy krzyżowej i w fałdach skórnych. Włosy były twarde, krótkie i łamliwe, a brwi przerzedzone. Zaobserwowano obrzęki w obrębie twarzy i kończyn dolnych (ryc. 1.). Ze względu na obraz kliniczny nasuwający podejrzenie zespołu Comèla-Netherotona wykonano powtórne badanie mikroskopowe, w którym stwierdzono włosy bambusowate (ryc. 2.). W związku z dużym nasileniem zmian w okolicy pachwinowej zlecono badanie mikologiczne z okolicy przylegania pieluszki (wynik ujemny). Zastosowano następujące leczenie: na skórę twarzy – 5% maść mocznikową, na okolicę pośladków – cyklopiroksolaminę w kremie oraz kwas fusydowy w maści, na całe ciało – maść chłodzącą i emolienty. Uzyskano znaczną, ale krótkotrwałą poprawę stanu miejscowego. Dziecko w ciągu ostatnich 2 lat wymagało wielokrotnie hospitalizacji na oddziale pediatrycznym z powodu nawracających infekcji skórnych o etiologii bakteryjnej (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*), nawracających infekcji układu moczowego, nefrokalcynozy, braku przyrostu masy ciała. Konieczne było zastosowanie antybiotykoterapii (amikacyna, sulfametoksazol, trimetoprim). Pacjent z powodu zaostrzenia zmian skórnych był hospitalizowany w Klinice Dermatologii (ryc. 3.). Ze względu na zaostrzenie skazy atopowej użyto leków przeciwi-



Rycina 1. Uogólniona erytrodermia ichtiotyczna i rozlane, grubopłatkowe złuszczenie naskórka obecne przy urodzeniu

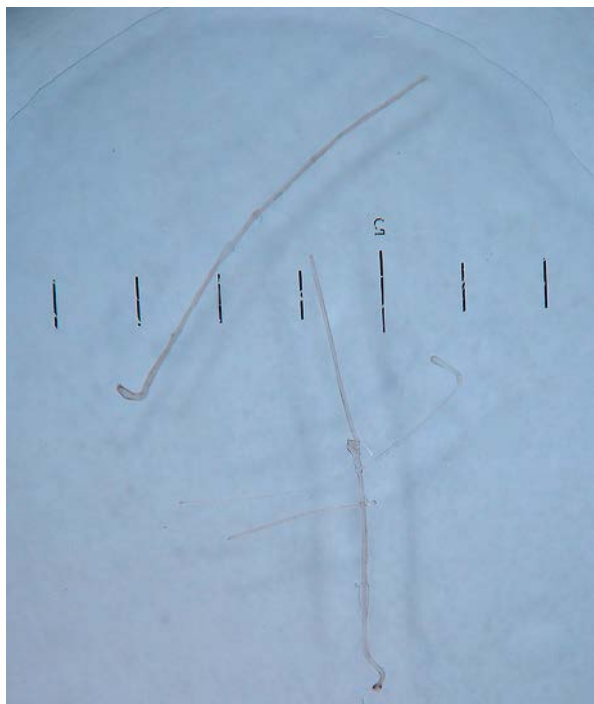
Figure 1. Generalized ichthyosiform erythroderma and diffuse exfoliation of the skin present at birth

staminowych, konieczne było również krótkotrwałe zastosowanie glikokortykosteroidów miejscowych oraz prednizonu doustnie w dawce 10 mg/dobę, po czym uzyskano znaczną poprawę stanu skóry. Dziecko pozostaje pod stałą opieką poradni alergologicznej, dermatologicznej, pediatrycznej oraz immunologicznej.

OMÓWIENIE

Cechą charakterystyczną zespołu Comèla-Nethertona jest występowanie klasycznej triady objawów w postaci wrodzonej erytrodermii ichtiotycznej lub rybiej łuski linijnej okrażającej, włosów bambusowatych i skazy atopowej. U większości pacjentów w momencie urodzenia obserwuje się wrodzoną erytrodermię ichtiotyczną, która może się utrzymywać przez całe życie lub ewoluować do postaci zwanej rybią łuską linijną okrażającą (*ichthyosis line-*

aris circumflexa). Cechą charakterystyczną dla *ichthyosis linearis circumflexa* jest obecność migrujących, policyklicznych, łukowatych blaszek o podwójnym brzegu. Zjawiskiem patognomonicznym dla zespołu Comèla-Nethertona jest obecność włosów bambusowatych (*trichorrhexis invaginata*), które powstają z powodu nieprawidłowej keratynizacji proksymalnej części włosa [4]. Można również zaobserwować *pili torti*, *trichorrhexis nodosa* i *hypotrichosis* [5]. Paznokcie i zęby, podobnie jak podeszwy stóp i dłonie, są zwykle wolne od zmian. U pacjentów może występować szeroki zakres objawów o charakterze alergicznym. Do najczęstszych należą: skaza atopowa ze znacznie podwyższonym poziomem IgE i eozynofilią, alergiczny nieżyt nosa, astma, a także pokrzywka i alergia pokarmowa [4]. Zespół Comèla-Nethertona ma wiele cech wspólnych z atopowym zapaleniem skóry, takich jak podwyższony poziom IgE, początek w dzieciństwie, nawracające infekcje



Rycina 2. Włosy bambusowate w badaniu mikroskopowym
Figure 2. Light microscopy of hair showing bamboo hair

skórne, możliwe pogorszenie zmian skórnych po alergenach pokarmowych. Zmianom skórnych może towarzyszyć świąd [6]. Ze względu na upośledzenie bariery naskórkowej często dochodzi do zaburzeń termoregulacji, odwodnienia, zaburzeń w poziomie elektrolitów, nawracających infekcji skórnych i dróg oddechowych. Inne cechy kliniczne obejmują upośledzenie umysłowe, deficyty neurologiczne, opóźniony wzrost i rozwój oraz niskorosłość [4].

Z powodu nawracających zakażeń autorzy niektórych doniesień uważają, że u podłoża zespołu leży defekt immunologiczny [4, 7], jednak wyniki dotychczasowych badań w tym zakresie są niespójne i obecnie brakuje podstaw do definiowania choroby jako pierwotnego zespołu niedoboru odporności [8]. Odnotowano współwystępowanie zespołu Comèla-Nethertona i raka nabłonkowego [9, 10]. Znacząca różnica pomiędzy wiekiem występowania raków nabłonkowych u osób z zespołem Comèla-Nethertona (23–36 lat) i w populacji ogólnej (70–85 lat) wskazuje na związek przyczynowy między zespołem i rozwojem nowotworu. Definitywna przyczyna podatności na raka płaskonabłonkowego w zespole Comèla-Nethertona pozostaje nadal nieznaną. Do innych nieprawidłowości u pacjentów z zespołem Comèla-



Rycina 3. Obraz kliniczny w 3. roku życia
Figure 3. Clinical picture at the age of 3

-Nethertona odnotowanych w piśmiennictwie należą zespół niedorozwoju lewego serca [6], wodniak moczowodu [11] i zwężenie odźwiernika [12].

W badaniach laboratoryjnych z odchyłami od normy można stwierdzić podwyższony poziom IgE, eozynofilię, podwyższony poziom składników dopełniacza C3, C4, obecność specyficznych IgE przeciwko alergenom środowiskowym i pokarmowym. Obraz histopatologiczny nie jest charakterystyczny, może przypominać łuszczycę z obecnością akantozy, parakeratozy i hiperkeratozy.

Diagnostyka różnicowa obejmuje niepęcherzową wrodzoną erytrodermię ichtiotyczną, wrodzone zespoły rybiej łuski, atopowe i łojotokowe zapalenie skóry, a także dziedziczne niedobory odporności przebiegające z upośledzeniem funkcji limfocytów T: zespół Omenna, zespół Wiskotta-Aldricha, zespół nadmiaru IgE. Zespół Omenna objawia się klinicznie uogólnioną erytrodermią z płatowym łuszczeniem się skóry, hepatosplenomegalią, limfadenopatią i nawracającymi zakażeniami. W badaniach laboratoryjnych stwierdza się eozynofilię i podwyższony poziom IgE przy obniżeniu poziomu pozostałych immunoglobulin. U przedstawionego pacjenta obserwowano podwyższony poziom IgE i eozynofilię, natomiast poziom pozostałych immunoglobulin był w granicach normy. Ostatecznie wykluczono dziedziczne niedobory odporności.

Choroba przebiega z okresami zaostrzeń i remisji. Śmiertelność w pierwszym roku życia wynosi około 10% i jest spowodowana takimi powikłaniami, jak odoskrzelowe zapalenie płuc, posocznica, odwodnienie hipernatremiczne. Zespół może mieć zmienny przebieg w okresie dzieciństwa i w wieku dorosłym, co przyczynia się do błędnej diagnozy.

Obecnie brakuje leczenia przyczynowego. Postępowanie objawowe opiera się na stosowaniu emolientów, leków keratolitycznych i antybiotyków. Użycie miejscowo działających glikokortykosteroidów może prowadzić do ich zwiększonej absorpcji przez uszkodzoną skórę i toksycznego stężenia w organizmie, co powoduje liczne działania niepożądane, w tym zespół Cushinga. Istnieją doniesienia potwierdzające dobrą tolerancję i wysoką skuteczność inhibitorów kalcyneuryny [13]. Ze względu na defekt bariery naskórkowej u pacjentów z zespołem Comèla-Nethertona i możliwość zwiększonej przezskórnej absorpcji tych leków wskazane jest monitorowanie ich poziomu w surowicy [14]. Ze względu na zalecenie stosowania tych leków powyżej drugiego roku życia, obecność cech nefrokalcynozy w obrazie ultrasonograficznym jamy brzusznej oraz zwiększone stężenie wapnia całkowitego w moczu autorzy nie podjęli próby leczenia inhibitorami kalcyneuryny. Retinoidy stosowane miejscowo mogą mieć działanie drażniące [15]. Retinoidy doustne,

stosowane w zaburzeniach keratynizacji, w przypadku zespołu Comèla-Nethertona mogą zaostrzać skazę atopową [16]. Istnieją doniesienia o skutecznej terapii dożylnymi wlewami immunoglobulin [3]. Podejmowano również próby leczenia przy użyciu infliksymabu, UVA, UVB, PUVA – ze zmiennym efektem [16–18]. Ze względu na różnorodność obrazu klinicznego, złożoność etiopatogenezy i częste powikłania terapia zespołu Comèla-Nethertona jest dużym wyzwaniem. Jedynymi skutecznymi formami leczenia mogą się okazać terapia genowa i leczenie z użyciem komórek macierzystych, które są w fazie badań.

WNIOSKI

Ze względu na podobieństwo do innych erytrodermii rozpoznanie zespołu w pierwszych miesiącach życia stwarza problemy, u starszych dzieci nawracające infekcje skóry oraz nasilenie skazy atopowej są przyczyną trudności terapeutycznych i wymagają współpracy wielu specjalistów.

Piśmiennictwo

1. **Netherton E.W.:** A unique case of trichorrhesis nodosa: bamboo hairs. *Arch Dermatol* 1958, 78, 483-487.
2. **Chavanas S., Garner C., Bodemer C., Ali M., Teillac D.H., Wilkinson J. i inni:** Localization of the Netherton syndrome gene to chromosome 5q32, by linkage analysis and homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 2000, 66, 914-921.
3. **Lacroix M., Lacaze-Buzy L., Furio L., Tron E., Valari M., Van der Wier G.:** Clinical expression and new SPINK5 splicing defects in Netherton syndrome: unmasking a frequent founder synonymous mutation and unconventional intronic mutations. *J Invest Dermatol* 2012, 132, 575-582.
4. **Smith D.L., Smith J.G., Wong S.W., deShazo R.D.:** Netherton's syndrome: a syndrome of elevated IgE and characteristic skin and hair findings. *J Allergy Clin Immunol* 1995, 95, 116-123.
5. **Srinivas S.M., Hiremagalore R., Suryanarayan S., Budamakuntala L.:** Netherton syndrome with pili torti. *Int J Tricholog* 2013, 5, 225-226.
6. **Jones S.K., Thomason L.M., Surbrugg S.K., Weston W.L.:** Neonatal hypernatraemia in two siblings with Netherton's syndrome. *Br J Dermatol* 1986, 114, 741-743.
7. **Renner E.D., Hartl D., Rylaarsdam S., Young M.L., Monaco-Shawver L., Kleiner G. i inni:** Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124, 536-543.
8. **Geha R.S., Notarangelo L.D., Casanova J.L., Chapel H., Conley M.E., Fischer A. i inni:** Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol* 2007, 120, 776-794.
9. **Saghari S., Woolery-Lloyd H., Nouri K.:** Squamous cell carcinoma in a patient with Netherton's syndrome. *Int J Dermatol* 2002, 41, 415-416.
10. **Wirching K.E., Heinlin J., Gassner H.G.:** Netherton syndrome. Why ENT surgeons should be aware of this rare disease – report of a case. *BMC Ear Nose Throat Disord* 2013, 6, 7.

11. **Julius C.E., Keeran M.:** Netherton's syndrome in a male. *Arch Dermatol* 1971, 104, 422-424.
12. **Kassis V., Nielsen J.M., Klem-Thomsen H., Dahl-Christensen J., Wadskov S.:** Familial Netherton's disease. *Cutis* 1986, 38, 175-178.
13. **Saif G.B., Al-Khenaizan S.:** Netherton syndrome: successful use of topical tacrolimus and pimecrolimus in four siblings. *Int J Dermatol* 2007, 46, 290-294.
14. **Allen A., Siegfried E., Silverman R., Williams M.L., Elias P.M., Szabo S.K. i inni:** Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol* 2001, 137, 747-750.
15. **Traupe H., Happle R.:** Etretinate therapy in children with severe keratinization defects. *Eur J Pediatr* 1985, 143, 166-169.
16. **Maatouk I., Moutran R., Tomb R.:** Narrowband ultraviolet B phototherapy associated with improvement in Netherton syndrome. *Clin Exp Dermatol* 2012, 37, 364-366.
17. **Fontao L., Laffitte E., Briot A., Kaya G., Roux-Lombard P., Fraitag S. i inni:** Infliximab infusions for Netherton syndrome: sustained clinical improvement correlates with a reduction of thymic stromal lymphopoietin levels in the skin. *J Invest Dermatol* 2011, 131, 1947-1950.
18. **Kaminska E.C., Ortel B., Sharma V., Stein S.L.:** Narrowband UVB phototherapy as a novel treatment for Netherton syndrome. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012, 28, 162-164.

Otrzymano: 7 IX 2014 r.

Zaakceptowano: 27 X 2014 r.