

# Síndrome de Netherton

Griselda de Anda<sup>1</sup>, Alejandra Larre Borges<sup>2</sup>, Pablo Pera<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Profesora Titular de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. <sup>2</sup>Residente de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. <sup>3</sup>Post Grado de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.

*Dermatol Pediatr Lat* 2005; 3(2): 127-135.

## Resumen

El síndrome de Netherton (SN) es una enfermedad infrecuente autosómica recesiva, caracterizada por tres rasgos mayores: ictiosis, atopia y defectos estructurales del pelo, aunque no en todos los casos aparecen las tres manifestaciones clínicas simultáneamente, por lo que a veces es difícil llegar al diagnóstico. La eritrodermia es una manifestación cutánea frecuente en este trastorno.

Presentamos una revisión del tema a propósito de un lactante varón de nueve meses, con antecedentes familiares de aborto espontáneo a las 11 semanas y tres casos de retardo mental por línea materna. Los padres desconocen antecedentes de consanguinidad. Presentó hospitalización por infecciones urinarias y digestivas a repetición y dificultades en el ascenso ponderal.

Consulta por eritrodermia al nacimiento que cede con tratamiento tópico. A los dos meses se instala una dermatitis con lesiones eritematosas policíclicas migratorias, que fueron diagnosticadas como dermatitis atópica. Su pelo es opaco y escaso; que a la microscopía óptica muestra tricorrexis nodosa y tricorrexis invaginata. Se plantea el diagnóstico de SN por presentar la triada clásica descrita.

*Palabras clave:* Síndrome de Netherton; Eritrodermia ictiosiforme congénita; Atopia; Tricorrexis.

## Summary

Netherton syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by three features: ichthyosis, structural anomalies of the hair shaft and atopy. Diagnosis is sometimes difficult because those clinical manifestations do not always show simultaneously. Generalized erythroderma is a common cutaneous finding.

We report the case of a 9 months infant whose familiar consanguinity history was unknown, besides spontaneous abortion and 3 maternal cases of mental retardation. The patient presented recurrent urinary and digestive infections and failure to thrive. At birth a generalized erythroderma was present and only 2 months later does the characteristic migratory circinate plaques and the clinical flexural features of their atopic dermatitis appear. The scalp hair is sparse, absent and brittle with trichorrhexis invaginata and nodosa as optical findings of the hair shaft. Netherton syndrome diagnosis was made.

*Key words:* Netherton syndrome; Congenital Erythroderma; Atopy; Trichorrhexis.

## Introducción

El síndrome de Netherton (SN) es una enfermedad infrecuente 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. La eritrodermia es una manifestación cutánea precoz. Efectuamos

Correspondencia:  
Dra. Griselda de Anda  
Cátedra de Dermatología,  
Hospital de Clínicas "Prof. Dr.  
Manuel Quintela" Universidad  
de la República, Facultad  
de Medicina.  
Av. Italia s/n. Montevideo, Uruguay.  
Correo electrónico:  
gdeanda@chasque.apc.org  
Recibido 12/04/2004  
Aprobado 19/04/2005

una revisión del tema para luego presentar un caso clínico estudiado en nuestro servicio.

## Revisión del tema

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 borde descamativo doble, que designó como "ichthyosis linearis circumflexa". En 1958 E.W. Netherton reportó un caso de una niña de 11 años, con una nueva forma de tricorrexis nodosa, que llamó "pelo en bambú". En su trabajo 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 col. sugieren el término de tricorrexis invaginata en lugar de bamboo hair, y describen bajo el nombre de Comel-Netherton un síndrome caracterizado por diátesis atópica, alteraciones del tallo del pelo e ictiosis, ya sea del tipo ictiosis linear circumfleja, o bien del tipo eritrodermia ictiosiforme congénita. Posteriormente, Altman y Stroud, Mevorah y col. notaron la asociación de tricorrexis invaginata con ictiosis linear circumfleja. En abril del 2000, un grupo de investigadores de la Universidad de Oxford, Inglaterra, descubrieron el gen que se segrega con el SN en el cromosoma 5q32, por análisis del ligamiento y mapeo de homocigidad<sup>1</sup>. Más tarde, el mismo grupo publicó mutaciones en un inhibidor de las serinas proteasas (SPINKS 5) como causante del SN<sup>2</sup>.

Es una enfermedad rara, como demuestra el hecho de que hasta 1985 se habían descrito 43 casos en la bibliografía. En nuestro medio su incidencia es desconocida. Ocurre en menos de 1 de cada 100 000 nacimientos en Holanda<sup>3</sup>. La consanguinidad entre los padres de algunos de los pacientes y la descripción de casos familiares apoyan un patrón de herencia autosómica recesiva. No hay predominio de sexo, aunque para algunos autores la enfermedad parece ser menos grave en las mujeres.

Por estudios de ligamiento genético se ha identificado el gen responsable de la enfermedad en el brazo largo del cromosoma 5, banda 32. El gen SPINK 5 codifica un inhibidor de la enzima serina proteasa (LEKTI), el que se expresa predominantemente en tejidos epiteliales y linfoides. Estaría vinculado con la formación de la barrera cutánea y el mantenimiento del sistema inmune cutáneo<sup>4</sup>. Recientemente se han identificado mutaciones recesivas en SPINK 5 en varios casos de pacientes provenientes de familias consanguíneas que presentan el síndrome de Comel-Netherton. Los estudios de biología molecular utilizados fueron el screening mediante análisis de heterodúplex o dHPLC (denaturing high liquid chromatography) de los 33 exones del gen en cuestión, y luego secuenciación del fragmento, que presenta un patrón de bandas atípico<sup>5</sup>. Los cambios encontrados han sido mutaciones sin sentido de lesiones e inserciones con cambio del marco de lectura, y defectos en el splicing. Todo esto determina una traducción alterada o prematura del SPINK5 que lleva a alteraciones inmunológicas y de la barrera cutánea<sup>1,2,6</sup>. Se supone que los polimorfismos en SPINK5 se relacionan con la presencia de dermatitis atópica, pero no de asma<sup>7</sup>.

Es frecuente encontrar hiperglobulinemia E<sup>8</sup>, con múltiples reacciones positivas a muchos alérgenos, hipercomplementemia C3 y C4, un número reducido de células natural killer, tests negativos para una batería de antígenos antimicrobianos y una estimulación débil de los linfocitos con varios mitógenos. El defecto en la inmunidad celular, en particular del tipo de hipersensibilidad retardada, predispone a infecciones virales como el HPV<sup>9</sup>.

Los hallazgos inmunohistoquímicos en la biopsia de piel de un paciente mostraron un aumento de las células CD 1 + en la epidermis, como se ve en el eccema atópico. Los estudios bioquímicos revelan algunos hallazgos similares a los de la psoriasis, como el aumento de la actividad enzimática de fosfatasa, b glucoronidasa y transglutaminasa. Pero a diferencia de la psoriasis, en el infiltrado dérmico se encuentra una reducción de los linfocitos CD4 y una predominancia de los CD83.

En la literatura se han documentado solo 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. Esta relación llevó a plantear a algunos autores un posible rol facilitador de la infección HPV y fotoquimioterapia<sup>9</sup>.

Se observan alteraciones inmunológicas como retraso en la quimiotaxis de los neutrófilos, deficiencia selectiva de anticuerpos contra los antígenos de los polisacáridos bacterianos, déficit selectivo de IgA, IgG y células natural killer, o elevación de IgG, pero ninguna constituye una alteración seria de la inmunidad que explique la predisposición a padecer infecciones<sup>10</sup>.

La anatomía patológica de las lesiones cutáneas no siempre es específica. Se puede confundir con una dermatitis psoriasiforme e incluso con psoriasis cuando la clínica no es clara<sup>11</sup>. La epidermis muestra un patrón psoriasiforme, con acantosis, papilomatosis, paraqueratosis focal e incluso pústulas espongiiformes de Kogoj. El estrato granuloso puede estar engrosado o ausente. Presenta además alteraciones específicas de la queratinización como supresión de la síntesis de proteínas y exudados serosos que invaden la epidermis, tanto a nivel de los espacios intercelulares de la capa granulosa como de la espinosa. Es característica la prematura secreción de los cuerpos lamelares<sup>12</sup>. A nivel dérmico existe inflamación y migración de células inflamatorias a predominio perivascular. La tinción de PAS demuestra la existencia de gránulos PAS +, diastasa resistentes en las células espinosas, así como extensas acumulaciones de material eosinofílico de naturaleza glucoproteica en el estrato córneo y en el estrato intercelular. Aunque es característico del SN este hallazgo, no es patognomónico del mismo, ya que no se presenta en todos los casos y se observa también en la dermatitis atópica. Además, presenta en el estrato córneo acumulaciones redondeadas que corresponden a depósitos lipídicos, mientras que las células espinosas contienen cuerpos citoplásmicos redondeados, formados por

una sustancia finamente granular y ocasionalmente delimitados por una membrana. Los estudios ultraestructurales de la piel ponen de manifiesto un aumento del espacio intercelular y una disminución de la formación de tonofilamentos y gránulos de queratohialina, así como un incremento en el número de algunas organelas celulares citoplasmáticas<sup>13</sup>.

La alteración originalmente descrita en el pelo es la tricorrexia invaginada, pero no es el único defecto. También es frecuente encontrar pili torti. Por microscopía electrónica se vio una prematura secreción de los cuerpos lamelares y focos de material electrón-denso en los espacios intercelulares de la capa superficial, características no observadas en otras eritrodermias. Estas alteraciones serían marcadores frecuentes y relativamente específicos del SN, que podrían permitir el diagnóstico temprano antes de la aparición de las alteraciones macroscópicas del pelo. La densidad de lesiones es mayor en las cejas que en el pelo del cuero cabelludo. Powell y col. demostraron en tres pacientes que todos tenían al menos una lesión en las cejas<sup>14</sup>. Por este motivo, se deberían examinar siempre para aumentar la sensibilidad del diagnóstico.

El diagnóstico del SN se define por la siguiente tríada:

- a) Eritrodermia ictiosiforme congénita.
- b) Tricorrexia invaginada.
- c) Diátesis atópica.

Sin embargo, es infrecuente que estos desórdenes aparezcan simultáneamente. Las manifestaciones extracutáneas de la enfermedad son frecuentes pero inconstantes.

## Manifestaciones dermatológicas

Dermatosis ictiosiforme: está presente desde el primer año de vida, a veces incluso desde el nacimiento. Lo más frecuente es que se presente como una eritrodermia descamativa. Puede ser constante o episódica y suele mejorar cuando el niño crece, evolucionando a ictiosis linear circunfleja o a eritrodermia ictiosiforme congénita. La ictiosis linear circunfleja

es el tipo de ictiosis más característica y se ve en el 50% de los pacientes<sup>8</sup>. Además es la forma clínica más frecuente en mujeres. Se inicia tardíamente y se caracteriza por la aparición intermitente en el tronco y extremidades de lesiones descamativas de carácter migratorio, que cursan en empujes de dos o tres semanas de duración. Las lesiones más típicas presentan un característico borde descamativo doble en su periferia. La eritrodermia ictiosiforme congénita tipo ictiosis laminar puede ser generalizada o focal, intermitente o constante, y suele mejorar espontáneamente con el paso del tiempo.

La afección facial consiste en eritema difuso y descamación fina, más acentuada en torno a los ojos y párpados, pero sin ectropion. En un estudio retrospectivo realizado en el servicio de Dermatología del Hospital Necker- Enfants Malades de París a propósito de 51 casos de eritrodermia exfoliativa en el primer año de vida, se identificó al SN como causa en el 18% de los casos<sup>15</sup>. El prurito es un síntoma frecuente que causa irritabilidad en el período de lactante y se agrava con el calor. La liquenificación flexural se ve también con frecuencia y en algunos casos lleva a la hipertrofia verrucosa en grandes pliegues. Se recomienda examinar periódicamente a los pacientes con este tipo de lesiones dado el reporte de dos casos que presentaron sobre estas lesiones carcinoma espinocelular invasivo<sup>9</sup>. La hiperqueratosis palmo plantar y la afectación mucosa es excepcional; algunos pacientes presentan distrofia ungular<sup>8</sup>.

*Alteraciones del pelo:* desde edades muy tempranas se aprecia un pelo escaso, sin brillo, frágil y de crecimiento lento, tanto en la cabeza como en el resto del cuerpo. Prácticamente todos los pacientes presentan tricorrexis invaginada, asociada o no con otras anomalías del tallo piloso. La tricorrexis invaginada consiste en la intususcepción del tallo piloso, es decir, que la parte proximal del pelo se ensancha como una "copa" y la porción distal se introduce en la misma a modo de "maza", resultando en el aspecto típico de "caña de bambú" (bamboo hair). Se cree que esta alteración se

debe a un defecto de queratinización en el lugar donde la vaina epitelial interna está queratinizada por completo, pero aún no lo está el tallo, a consecuencia del cual se produciría una conversión incompleta de los grupo -SH en -SS en la proteína fibrilar cortical<sup>16</sup>. Otras anomalías del pelo descritas son la tricorrexis nodosa, moniletrix, cabello angulado, pelo helicoidal, pelo en palo de golf, pili torti, pelo pseudo pili torti, cabello desflechado (split hair) y ciertas alteraciones morfológicas como indentaciones circulares, cambios bruscos en el diámetro del pelo o pseudo nudos. Estos trastornos no afectan a todos los pelos, por lo que es importante su búsqueda sistemática además de en los cabellos, en cejas y pestañas. Para obtener la muestra de pelo se debe tener cuidado de que al hacer tracción no se rompa a nivel del nodo, por lo que se sugiere afeitar a nivel del cuero cabelludo<sup>17</sup>.

*Diátesis atópica:* está presente en un número variable de pacientes (entre el 12 y el 100% de los casos), de modo que no es un elemento indispensable para hacer el diagnóstico. Los pacientes pueden sufrir dermatitis atópica, angioedema, urticaria, asma alérgica, fiebre del heno y en general cualquier enfermedad del espectro atópico. Los antecedentes familiares atópicos son habituales. Es frecuente observar fenómenos de hipersensibilidad inmediata, sobre todo del tipo edema angioneurótico tras la ingesta de algunos frutos secos. Es frecuente encontrar reacciones alérgicas a alimentos (como el huevo, la leche y frutos secos), al polvo, a ácaros y pelo de animales.

## 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 a veces el grado de afectación dermatológica no se corresponde con la intensidad del mismo y no siempre existe atrofia de las vellosidades intestinales que justifique la malabsorción. En la mayoría de los casos no se detectó un déficit de la hormona de crecimiento ni infecciones graves que lo

justifiquen. En gran número de los pacientes la severidad de los síntomas disminuye con la edad, sobre todo a partir del segundo o tercer año de vida, desapareciendo la enteropatía y mejorando la dermatitis<sup>16</sup>.

*Retraso psicomotor:* algunas series ponen de manifiesto un porcentaje significativo de pacientes con retraso mental y otras anomalías neurológicas como la epilepsia, pero se desconoce la causa.

*Infecciones a repetición:* muchos sufren una elevada incidencia de infecciones cutáneo-mucosas, óticas y de las vías respiratorias superiores. En la piel, las infecciones crónicas provocan la aparición de un exudado maloliente, que confiere a los pacientes un olor característico, descrito por Netherton en su trabajo original. También es frecuente la aparición de blefaritis, conjuntivitis, otitis, sinusitis, bronquitis e incluso enteritis a repetición. Es una de las principales causas de morbi-mortalidad.

Hay que realizar el diagnóstico diferencial con todas las causas de eritrodermia neonatal y del lactante: dermatitis seborreica y 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, los hallazgos histológicos y moleculares conducen al diagnóstico correcto. En muchos pacientes el análisis detallado del pelo y la constatación de la alteración del mismo es el elemento clave del diagnóstico<sup>15,18</sup>.

Existe la posibilidad de realizar el diagnóstico molecular de mutaciones en el gen SPINK5 mediante diversas técnicas de biología molecular. En primera instancia se realiza un análisis por medio de heterodúplex de ADN, que consiste en la desnaturalización de los productos de PCR y posterior renaturalización a temperatura ambiente. Este producto se corre en un gel no desnaturalizante de poliacrilamida,

determinando un patrón de bandas estándar que de alterarse sugiere la presencia de una mutación. En segundo término, de encontrarse un patrón de bandas atípico, se secuencian dicho producto de PCR para caracterizar la alteración génica<sup>1,2,4-6</sup>.

Algunos pacientes presentan aminoaciduria y aminoacidemia de manera intermitente pero en ningún caso estos hallazgos se asocian a insuficiencia renal. Green y col. sostienen que esto es consecuencia de la corticoterapia tópica, pero esta teoría no justifica los casos con aminoaciduria en los que no se aplicó este tratamiento<sup>19</sup>. Puede existir hipernatremia y deshidratación secundarias a la pérdida transepidermica de agua<sup>20</sup>; así como anemia, eosinofilia (hasta en un 25%), hipoalbuminemia y aumento de la IgE, alteración que aparece en prácticamente todos los pacientes después de la eritrodermia ictiosiforme<sup>8</sup>.

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, requiriéndose en algunos casos apoyo psicológico.

En relación a las medidas higiénicas, es conveniente evitar los factores capaces de causar irritación cutánea, tales como la ropa de lana o telas rústicas. Es recomendable el uso de jabones dermatológicos o detergentes sintéticos (syndets). El pelo debe cuidarse de los traumatismos por las alteraciones del tallo piloso anteriormente descritas. La humectación de la piel es fundamental y se reporta que el uso del ácido láctico al 12% ha tenido buenos resultados<sup>22</sup>.

Los corticoides tópicos mejoran moderadamente el cuadro cutáneo, pero su uso prolongado puede llevar a hipercortisonismo iatrogénico. Los retinoides orales, útiles en la mayoría de los trastornos de la queratinización, han proporcionado resultados desiguales. Por ejemplo, en un artículo publicado por Hartschuh y col. un paciente joven tratado con

acitretina 35mg/día presentó una dermatitis severa erosiva, lo que llevó a la interrupción de la terapia. Se comenzó de nuevo con 10mg/día, persistiendo el paciente con irritación mucosa intolerable. Se redujo a 5mg/día, y a largo plazo provocó una mejoría de las lesiones cutáneas y del pelo<sup>21</sup>. En algunos casos se ha observado mejoría con PUVAterapia, REPUVA y lactato de amonio al 12%, UVA1, pero las lesiones empeoran en cuanto se suspende el tratamiento. La ciclosporina no parece ser eficaz.

Cuando la afectación neonatal es intensa hay que tener en cuenta la fragilidad del equilibrio electrolítico del recién nacido, controlar las pérdidas térmicas y nutricionales, y extremar las medidas higiénicas.

El reciente macrólido inmunomodulador tacrolimus aplicado en forma tópica como ungüento al 0.1% demostró ser efectivo en la dermatitis atópica en niños mayores de dos años. Sin embargo, en pacientes con SN que tienen una disfunción en la barrera cutánea, se ha demostrado un riesgo aumentado de su absorción percutánea, por lo que hasta hace poco no se recomendaba su uso en estos pacientes, al igual que otras sustancias cuya absorción sistémica sea peligrosa. Recientemente se ha reportado un caso de un niño de 10 años, procedente de Bosnia, portador de este síndrome, que respondió satisfactoriamente al tacrolimus al 0.1%<sup>22,23</sup>.

El pronóstico no es bueno dado que se trata de una enfermedad crónica y severa, para la cual no hay un tratamiento específico<sup>15</sup>. El primer año es el de mayor riesgo de mortalidad, debido a las infecciones recurrentes, hipernatremia, deshidratación y desnutrición severa. Posteriormente, las lesiones cutáneas y del pelo tienden a mejorar, con reactivaciones ocasionales de la eritrodermia<sup>17</sup>. Un estudio clínico e inmunológico de siete pacientes, demostró una falla de crecimiento en la infancia en seis, y determinó riesgo de vida en tres de ellos. La enfermedad cutánea evolucionó en ictiosis linear circunfleja en cuatro de los siete, y los restantes sufrieron eritrodermia ictiosiforme recurrente o persistente<sup>3,24</sup>. Por ser una

genodermatosis se debe considerar el consejo genético.

## Caso clínico

Lactante de nueve meses, de sexo masculino, llevado por una dermatosis generalizada. Al examen físico: paciente despierto, reactivo, regular estado general e irritable. Se observa dermatosis diseminada, a predominio de pliegues inguinales, axilares, antecubitales y huecos poplíteos, caracterizada por placas eritematosas circinadas, con borde doble, con escama escasa a predominio periférico. Mucosas sin alteraciones. Pelo fino, escaso, frágil, uñas sin alteraciones (Fig. 1).

Comienza luego del nacimiento con eritrodermia, sin membrana coloidal, ni ampollas, intensa descamación e hipertrichosis. Pelo ralo, opaco, con costras seborreicas. Disminución de la eritrodermia luego de la instauración de medidas tópicas (baños emolientes, humectación, corticoides) (Fig. 2).

A los dos meses instala una dermatitis en pliegues inguinales, axilares y huecos poplíteos, que se interpreta como dermatitis atópica. La madre nota la aparición de lesiones eritematosas policíclicas migratorias (Fig. 3) que se acompañan de intenso prurito. Los brotes se han mantenido hasta el momento actual pese al tratamiento con humectación, corticoides tópicos e hidroxicina oral.

Antecedentes personales: producto de tercera gestación. Embarazo bien tolerado y controlado, parto institucionalizado a término, Apgar 9-10. Infecciones urinarias a repetición durante el segundo trimestre de vida por lo cual fue hospitalizado descartándose malformaciones congénitas, con buena evolución de las mismas con antibioticoterapia intravenosa. A los 8 meses presentó diarrea grado II que requirió internación.

En lo madurativo: dificultades en el ascenso ponderal, desarrollo regular.



Fig. 1. Pelo fino, escaso y frágil.



Fig. 2. Recién nacido con descamación intensa y costras de aspecto seboreico



Fig. 3. Placas eritematosas circinadas con borde doble en pliegues.



Fig. 4. En microscopía óptica de pelo se observa tricorrexia nodosa.



Fig. 5. Microscopía óptica: tricorrexia invaginada.

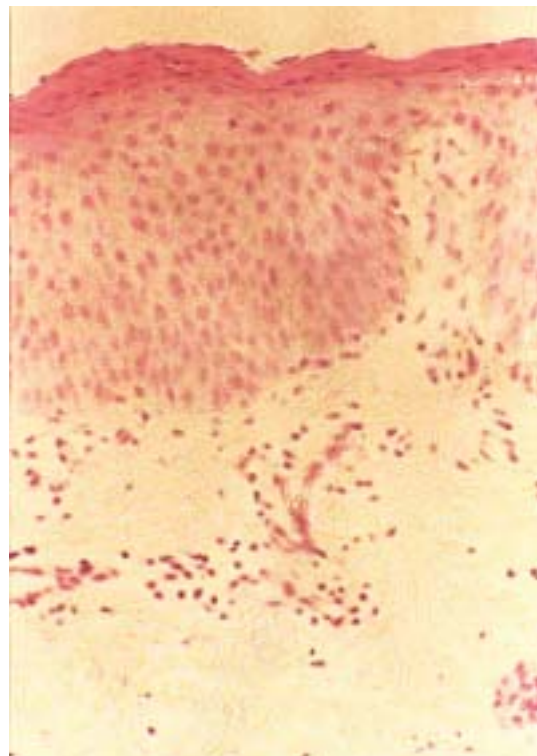


Fig. 6. Capa córnea con hiperqueratosis paraqueratósica (HE 400X).

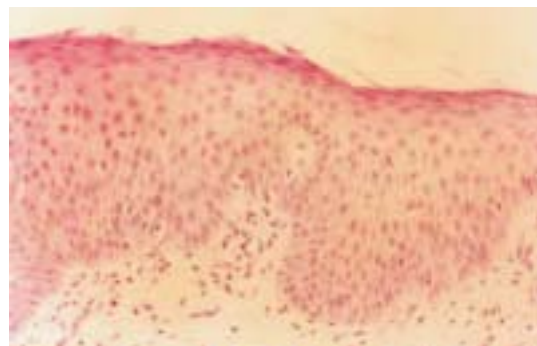


Fig. 7. Capa granulosa prominente, acantosis moderada e infiltrado inflamatorio perivascular a predominio linfocitario (HE 400X).

Antecedentes familiares: tres casos de retardo mental por línea materna. Se desconocen antecedentes de línea paterna. Madre y padre de 29 años de edad, sin antecedentes a destacar; hermano de 5 años, sano. Antecedente de un aborto espontáneo a las 11 semanas de gestación.

De la paraclínica se destaca la presencia de hiper IgE y aminoaciduria. En la microscopía óptica de pelo se observa tricorrexis nodosa (Fig. 4) y tricorrexis invaginada (Fig. 5). El estudio anatomopatológico mostró las siguientes características: capa córnea con hiperqueratosis paraqueratósica; cuerpo mucoso de Malpighi con acantosis moderada (en donde se destaca una capa granulosa bien desarrollada) e infiltración inflamatoria leve en el corion superficial a nivel perivascular, a predominio linfocitario (Fig. 6 y 7).

## Discusión

El SN plantea dificultades para arribar a su diagnóstico por la frecuente ausencia de antecedentes familiares y el cambio de las lesiones cutáneas y del pelo durante la evolución de la enfermedad. A esto se suma que la histología no es específica, no todos los pelos examinados microscópicamente presentan las alteraciones características y la expresividad del trastorno es diferente entre distintos pacientes. Esto se evitaría mediante la realización sistemática de tests genéticos, no accesibles en nuestro medio y aún en etapa experimental.

En nuestro paciente se observó la tríada clásicamente descrita por Netherton. Presentó eritrodermia icitosiforme congénita, que evolucionó a ictiosis linear circunfleja. El estudio microscópico mostró tricorrexis invaginada, la alteración más frecuentemente observada en esta patología. También se encontró tricorrexis nodosa, una anomalía que se asocia a este síndrome. Por último, instaló a los dos meses de edad una diátesis atópica, elemento que, a pesar de no ser indispensable para hacer el diagnóstico, cobra peso en este caso clínico al completar la tríada diagnóstica.

La predisposición a padecer infecciones urinarias y del tracto digestivo bajo, así como el antecedente familiar de retraso mental en la línea materna son elementos que apoyaron al diagnóstico, además del incremento de IgE. Aunque la histopatología es inespecífica, en nuestro paciente se hallaron elementos de los patrones descritos con más frecuencia. En este caso, la dermatitis atópica se planteó como el principal diagnóstico diferencial. Si bien nuestro paciente presentaba manifestaciones clínicas de esta patología, pensamos que integraba el SN.

Por tratarse de una patología rara y subdiagnosticada, los tratamientos expresados en la literatura se basan principalmente en comunicaciones a propósito de casos aislados, lo que no permite establecer una pauta terapéutica efectiva. En este caso, se insistió en la humectación y en los corticoides tópicos, poniendo especial cuidado en su uso racional. No se utilizó tacrolimus tópico por lo controvertido de su indicación en esta patología. Se agregó hidroxicina vía oral para el tratamiento del prurito intenso, obteniendo una respuesta moderada.

En relación a otras posibles medidas terapéuticas, pensamos que la PUVAterapia podría ser una opción válida, pero la edad de nuestro caso no justificaba su aplicación.

En cuanto al pronóstico, es variable ya que se trata de una genodermatosis, que carece de tratamiento específico y que afecta la calidad de vida de los pacientes. Además se ha descrito la asociación con neoplasias epiteliales<sup>24</sup>.

Posiblemente en años venideros, con el desarrollo de la terapia génica, se logre la curación de este trastorno.

## Referencias bibliográficas

1. Chavanas S, Garner C, Bodemer C, Ali M, Teillac DH, Wilkinson J, et al. Localization of the Netherton syndrome gene to chromosome 5q32, by linkage analysis and homozygosity mapping. *Am J Hum Genet* 2000 Mar;66(3):914-21



2. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, Hamel-Teillac D, Ali M, Irvine AD, Bonafe JL, Wilkinson J, Taieb A, Barrandon Y, Harper JJ, de Prost Y, Hovnanian A. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000 Jun;25(2):141-2
3. Judge MR, Morgan G, Harper JJ. A clinical and immunological study of Netherton's syndrome. *Br J Dermatol* 1994 Nov;131(5):615-21
4. Chao SC, Tsai YM, Lee JY. A compound heterozygous mutation of the SPINK5 gene in a Taiwanese boy with Netherton syndrome. *J Formos Med Assoc*. 2003 Jun;102(6):418-23.
5. Bitoun E, Chavanas S, Irvine AD, Lonie L, Bodemer C, Paradisi M, Hamel-Teillac D, Ansai S, Mitsuhashi Y, Taieb A, de Prost Y, Zambruno G, Harper JJ, Hovnanian A. Netherton syndrome: disease expression and spectrum of SPINK5 mutations in 21 families. *Invest Dermatol*. 2002 Feb;118(2):352-61.
6. Sprecher E, Chavanas S, DiGiovanna JJ, Amin S, Nielsen K, Prendiville JS, Silverman R, Esterly NB, Spraker MK, Guelig E, de Luna ML, Williams ML, Buehler B, Siegfried EC, Van Maldergem L, Pfendner E, Bale SJ, Uitto J, Hovnanian A, Richard G. 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 Aug;117(2):179-87.
7. Nishio Y, Noguchi E, Shibasaki M, Kamioka M, Ichikawa E, Ichikawa K, Umabayashi Y, Otsuka F, Arinami Association between polymorphisms in the SPINK5 gene and atopic dermatitis in the Japanese. *T.Genes Immun*. 2003 Oct;4(7):515-7.
8. Ansai S, Mitsuhashi Y, Sasaki K. Netherton's syndrome in sibs. *Br J Dermatol* 1999 Dec;141(6):1097-100
9. Weber F, Fuchs PG, Pfister HJ, Hintner H, Fritsch P, Hoepfl R. Human papillomavirus infection in Netherton's syndrome. *Br J Dermatol* 2001 May;144(5):1044-9
10. Van Gysel D, Koning H, Baert MR, Savelkoul HF, Neijens HJ, Oranje AP. Clinico-immunological heterogeneity in Comel-Netherton syndrome. *Dermatology* 2001;202(2):99-107
11. De Felipe I, Vazquez-Doval FJ, Vicente J. Comel-Netherton syndrome. A diagnostic challenge. *Br J Dermatol* 1997 Sep;137(3):468-9
12. Fartasch M, Williams ML, Elias PM. Altered lamellar body secretion and stratum corneum membrane structure in Netherton syndrome: differentiation from other infantile erythrodermas and pathogenic implications. *Arch Dermatol* 1999 Jul;135(7):823-32
13. Weedon D. Trastornos de la maduración y queratinización epidérmica en piel. *Patología*. Ed. Marban. Madrid, 2002.
14. Powell J, Dawber RP, Ferguson DJ, Griffiths WA. Netherton's syndrome: increased likelihood of diagnosis by examining eyebrow hairs. *Br J Dermatol* 1999 Sep;141(3):544-6
15. Pruszkowski A, Bodemer C, Fraitag S, Teillac-Hamel D, Amoric JC, de Prost Y. Neonatal and infantile erythrodermas: a retrospective study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2000 Jul;136(7):875-80
16. Hernández A, De Unamuno P. Síndrome de Netherton. *Piel* 2000; 15: 480-483.
17. Pérez L, Benavidez A. Síndrome de Netherton. *Rev. Chilena Dermatol*. 2002; 18 (2): 146-151.
18. Scheimberg I, Hoeger PH, Harper JJ, Lake B, Malone M. Omenn's syndrome: differential diagnosis in infants with erythroderma and immunodeficiency. *Pediatr Dev Pathol* 2001 May-Jun;4(3):237-45
19. Green SL, Muller SA. Netherton's syndrome. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Aug;13(2 Pt 2):329-37
20. Stoll C, Alembik Y, Tchomakov D, Messer J, Heid E, Boehm N, Calvas P, Hovnanian A. Severe hypertremic dehydration in an infant with Netherton syndrome. *Genet Couns* 2001;12(3):237-43
21. Hartschuh W, Hausser I, Petzoldt D. Successful retinoid therapy of Netherton syndrome. *Hautarzt* 1989 Jul;40(7):430-3
22. Allen A, Siegfried E, Silverman R, Williams ML, Elias PM, Szabo SK, Korman NJ. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol* 2001 Jun;137(6):747-50
23. Beljan G, Traupe H, Metzke D, Sunderkotter C. Comel-Netherton syndrome with bacterial superinfection. *Hautarzt*. 2003 Dec;54(12):1198-202.
24. Krasagakis K, Ioannidou DJ, Stephanidou M, Manios A, Panayiotides JG, Tosca AD. Early development of multiple epithelial neoplasms in Netherton syndrome. *Dermatology*. 2003;207(2):182-4.