



Nethertonsyndroom

S. Hintjens¹, E. Denayer², G. Naulaers³, I. Spanoudi-Kitrimi⁴, E. Legius², M.A. Morren⁴

Patiënte X is aterm geboren na een ongecompliceerde graviditeit en partus. Vanaf de geboorte is er over het volledige lichaam een diffuse erythrodermie en fijne ichtyosiforme schilfering aanwezig (figuur 1A en 1B). Er is een normale beharing op de scalp, geen alopecie en de nagels vertonen geen afwijkingen. Al vanaf het begin is het meisje enorm prikkelbaar en kent ze hoge pijnscores. Tevens heeft ze een probleem met hypernatriëmisches dehydratie.

De huidletsels kennen een op- en afgaand verloop. Er treden ook frequent huidinfecties met *S. Aureus* en *Candida* op. Een huidbiopsie toonde een aspecifiek beeld dat kan passen bij ichtyose in het kader van het nethertonsyndroom (NTS). LEKTI (*lympho-epithelial kazal-type-related inhibitor*)-immunokleuring werd ook uitgevoerd en deze was bijna volledig afwezig in het stratum granulosum. Dit beeld is uitermate suggestief voor de vooropgestelde diagnose van NTS. Microscopie van de haren toonde geen bijzonderheden. Verschillende bloedonderzoeken toonden hypereosinofilie. Verder werden er op echografische beeldvorming geen afwijkingen in de interne organen vastgesteld. Ook oftalmologisch en keel-, neus- en ooronderzoek waren normaal. Immunologisch onderzoek gaf weinig argumenten voor immuundeficiënties. Het genetisch onderzoek echter toonde twee mutaties in het SPINK 5 (*serine protease inhibitor of kazal type 5*)-gen, namelijk c.1732C>T

(p.Arg578*) en c.2696_2688del (p.Lys899Metfs*24). Aan de hand hiervan kon de definitieve diagnose worden gesteld. Om de recessieve aard van de aandoening te bevestigen, loopt een dragerschapsonderzoek bij de ouders. Reeds vanaf het begin werden de huidletsels behandeld met emollientia, een goede hydratatie is namelijk essentieel. Naast de lokale behandeling is een opvolging van de vochtbalans, groeiparameters, het al dan niet ontwikkelen van allergieën en het voorkomen en tijdig behandelen van infecties belangrijk. De verschillende superinfecties werden behandeld naargelang de verwekker. Tot slot werd ook het pijn- en jeukprobleem behandeld. Een lagedrempelopvolging in de neonatale periode is belangrijk. De baby is nu ongeveer 7 maanden oud en over het algemeen is er een redelijk gunstige klinische evolutie waarneembaar en de pijnmedicatie kan worden afgebouwd.



Figuur 1. Patiënte X. A. Diffuse erythrodermie en fijne ichtyosiforme schilfering. B. Annulaire erythemasquameuze macula op rechterbovenbeen.

¹ Coassistent dermatologie, KU Leuven

² Klinisch geneticus, Centrum menselijke erfelijkheid, UZ Leuven

³ Neonatoloog, afdeling Neonatologie, UZ Leuven

⁴ Dermatoloog, afdeling Dermatologie, UZ Leuven

DISCUSSIE

Geschiedenis

Het syndroom is genoemd naar de Italiaan Comèl die in 1949 als eerste de klinische kenmerken van ichthyosis linearis circumflexa beschreef en naar de Amerikaan Netherton die in 1958 een ongebruikelijke haarafwijking ontdekte bij een meisje met congenitale ichtyosiforme erythrodermie (CIE). [1] Hij noemde deze vreemde haargroei *bamboo hair*. [2] Wilkinson et al. benoemden in 1964 de triade van CIE, een afwijkende haarschacht (trichorrhexis invaginata [TI], ook wel bamboehaar) en een atopische constitutie het NTS. [3]

Epidemiologie

De precieze incidentie van NTS is niet bekend, maar wordt geschat op 1/100.000 tot 1/200.000 en komt meer voor bij vrouwen. [4,5] Men vermoedt dat de incidentie wordt overschat omdat NTS moeilijk te diagnosticeren is door de variatie in fenotypen en de brede klinische overlap met andere vormen van ichtyosen en atopische dermatitis.

Pathogenese

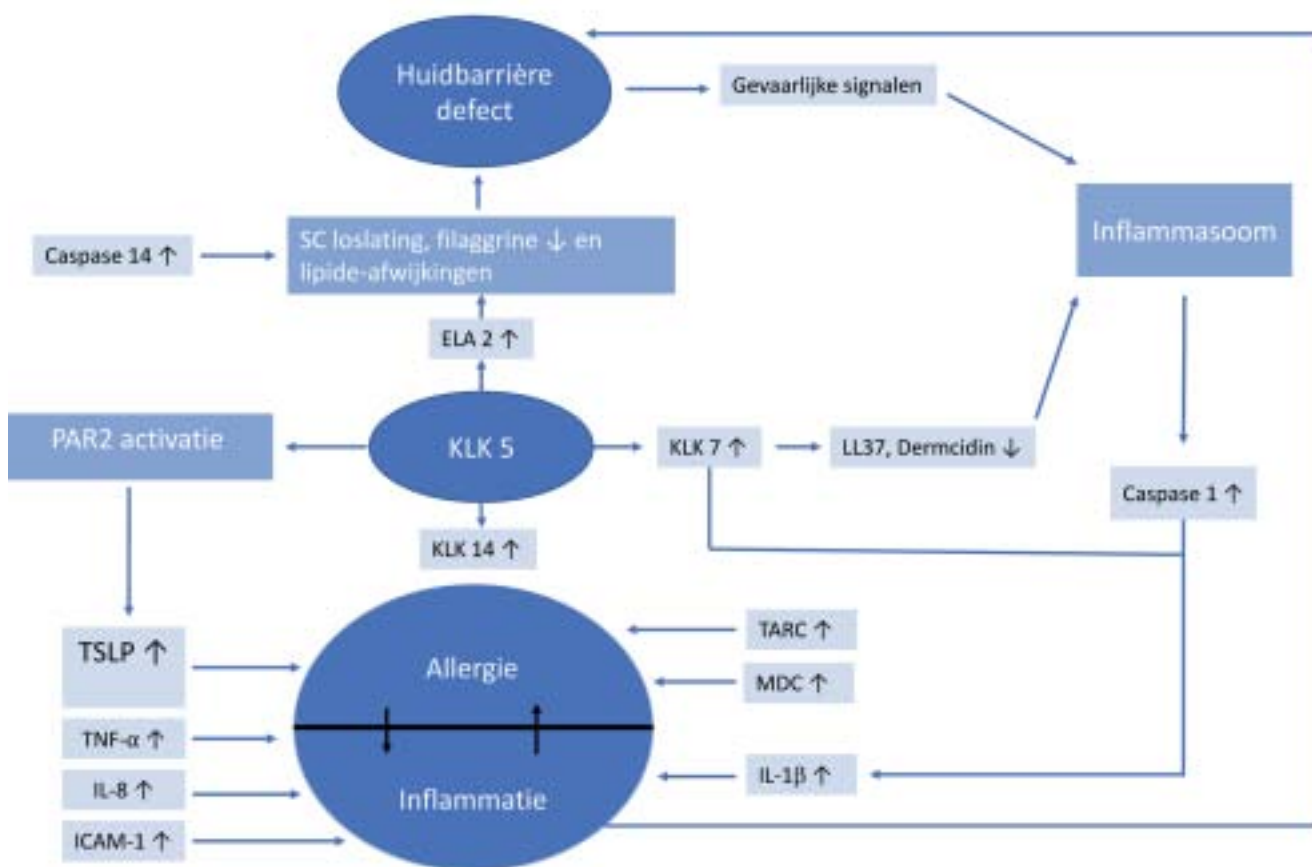
NTS is het gevolg van een autosomaal recessieve mutatie in beide allelen van het SPINK5-gen. Dit gen bevindt zich op de lange arm van het vijfde chromosoom (5q31-32) en codeert voor een serine proteaseremmer met de naam LEKTI. [6,7] LEKTI komt voornamelijk tot expressie in het stratum granulosum

van de epidermis, de thymus en het lymfeweefsel. [8] Een gebrek aan dit eiwit zorgt voor een ongeremde werking van serine proteasen (KLK 5, KLK 7 en KLK 14) en een overactiviteit van caspase 14 en een epidermaal protease, elastase 2 (ELA 2). [9,10] De hypothese is dat deze verhoogde proteolytische activiteit op verschillende manieren een defectieve huidbarrière, inflammatie en allergieën veroorzaakt (figuur 2). [11,12] Het exacte mechanisme waardoor LEKTI-deficiëntie haarschachtafwijkingen veroorzaakt, is nog niet volledig opgehelderd. Histochemische analyse van de haarschachten in NTS toont dat TI het gevolg is van een keratinisatiedefect in de keratogene zone. Er is een verminderd aantal disulfidebindingen waardoor de distale in de proximale haarschacht kan invagineren. [13]

Klinische presentatie

Het NTS wordt gekenmerkt door een klinische triade van CIE, een specifieke haarafwijking genaamd trichorrhexis invaginata (bamboehaar) en atopische constitutie met verhoogd serum-IgE-niveaus. Het fenotype kan heel erg verschillen van patiënt tot patiënt.

In de meeste gevallen zijn er reeds vanaf de geboorte gegeneraliseerde erythrodermie en schilfering aanwezig. Ongeveer 20% van de neonaten ontwikkelt potentieel levensbedreigende complicaties zoals hypernatriëmie, dehydratie, een verstoorde elektrolytenbalans, verstoorde thermoregulatie,



Figuur 2. Effecten van 'lympho-epithelial kazal-type-related inhibitor type 5' (LEKTI) op de huid in NTS. Aangepaste versie van figuur 2 uit Hovnanian, 2013. [7]

failure to thrive, infecties en sepsis als gevolg van een verstoorde huidbarrière. Soms zien we intermitterende aminoacidurie (25% van de gevallen) of mentale retardatie (15%) hoewel dit ook het gevolg kan zijn van de consanguïniteit, aangezien deze aandoening meer voorkomt bij consanguïne ouders. [14] In patiënten met een ernstige vorm kunnen de gegeneraliseerde ichtyose en erythrodermie tijdens het hele leven aanwezig blijven. Over het algemeen verbetert de toestand van de huid echter in de loop der jaren. In het merendeel van de patiënten evolueert de ichtyose geleidelijk aan naar het typische kenmerk van NTS namelijk *ichthyosis linearis circumflexa* (figuur 3A,B). Dit is een annulair schilferende huidafwijking begrensd door een karakteristieke dubbele rand. Deze plaques komen het meest voor ter hoogte van de romp en extremiteiten en veranderen van grootte, vorm en locatie. NTS kent dus een op- en afgaand verloop.

Het gaat gepaard met haarafwijkingen op het hoofd, maar ook aan de wimpers en wenkbrauwen. Deze haren kunnen bij de geboorte normaal zijn, beperkt aanwezig of volledig afwezig. In de meeste gevallen groeit het haar traag en is het fijn, stug en fragiel. Hoe dan ook bestaan er opvallende verschillen tussen de patiënten onderling. Er zijn drie karakteristieke dermatoscopische veranderingen zichtbaar namelijk TI (bamboehaar), golftee- en *matchstick*-haren. TI ontstaan ten gevolge van invaginatie van de haren en hebben een *ball-and-socket* voorkomen. [15] Lichtmicroscopisch is dit zichtbaar als een nodulaire verdikking. De golftee- en *matchstick*-haren zijn het

resultaat van een afgebroken TI. TI is pathognomonisch voor NTS, maar ontstaat meestal pas na een jaar en is niet steeds aanwezig in alle haren. Heel wat bijkomende haarafwijkingen zoals *pili torti*, *trichorrhexis nodosa* en *helical hair* zijn ook mogelijk.

Het derde karakteristieke kenmerk van NTS is een gestoord immuunsysteem. De meeste patiënten hebben gestegen serum-IgE-levels en eosinofilie. De atopische verschijnselen kunnen zichtbaar worden in de neonatale periode en nemen toe tijdens de kindertijd. Allergische reacties op verschillende soorten voedsel (onder andere noten, eieren en vis) en andere antigenen komen frequent voor. De klinische manifestatie hiervan kan variëren van een opstoot van eczemateuze huidletsels tot urticaria en angio-oedeem of zelfs tot een anafylactische shock. Astma en hooikoorts zijn ook mogelijk. [16] Daarnaast hebben de patiënten ernstige jeukklachten en het krabben verergert de huidletsels alleen maar. Verder vertonen de kinderen een verhoogde vatbaarheid voor huid-, respiratoire en systemische infecties. Deels kan dit verklaard worden door de verstoorde huidbarrière, maar een vrij recente studie toonde een stoornis zowel van het aangeboren als het verworven immuunsysteem. [17] De antistofproductie tegen eiwit- en polysaccharide antigenen is verstoord en er is een afname van de natural killer-cel-functie. Er zijn ook infecties met het humaan papillomavirus (HPV) beschreven en enkele geïsoleerde gevallen gerapporteerd van huidmaligniteiten, waaronder basaalcel- en plaveiselcelcarcinomen op jonge leeftijd. [17-20]



Figuur 3. Klinische aspecten van NTS bij een andere patiënt. A. Gegeneraliseerde ichtyose en erythrodermie. B. Gedeeltelijke alopecie met kort, fijn, stug en fragiel haar.

DIAGNOSE

NTS is een erg zeldzame aandoening en gezien de grote variabiliteit in klinische presentaties en zijn veranderingen in de tijd is het niet altijd even gemakkelijk om de diagnose te stellen. Nu wordt de diagnose gebaseerd op klinisch uiterlijke kenmerken bij de pasgeborene, microscopisch onderzoek van huid en haren, en de definitieve diagnose wordt gesteld aan de hand van genetisch onderzoek. Maar ook een bloedanalyse kan een bijdrage leveren aan het stellen van de diagnose, deze toont in geval van NTS verhoogde serum-IgE-levels en eosinofilie. Huidbiopsies tonen typisch een epidermale hyperplasie (acanthose) met verlenging van de retelijsen, een verminderd of afwezig stratum granulosum, persistentie van kernen in het stratum corneum (parakeratose) en een loslating van het stratum corneum. [21] Een mild tot matig inflammatoir infiltraat in de dermis kan aanwezig zijn. [22] Immunokleuring tegen het eiwit LEKTI toont in de meeste gevallen een volledige afwezigheid van dit eiwit in het stratum granulosum en in de haarfollikels. Dit beeld is uitermate suggestief voor NTS. [23] Microscopisch onderzoek van het haar levert ook een belangrijke bijdrage aan het stellen van de diagnose. Tegenwoordig is genetisch onderzoek naar een SPINK5-genmutatie ook mogelijk en enkel aan de hand hiervan kan de definitieve diagnose NTS worden gesteld. [22] Als er een afwijking in het SPINK5-gen wordt vastgesteld is pre-implantatiegenetische en prenatale diagnostiek, met behulp van een vlokcentest of amniocentese, mogelijk. [24]

Differentiële diagnose

De differentiële diagnose van neonatale erythrodermie omvat een groot aantal huidaandoeningen, infecties, immuundeficiënties en metabole aandoeningen. De huidletsels bij neonaten met NTS vertonen in het bijzonder een sterk klinische overlap met het *peeling-skin syndrome*. Ook CIE en erythrodermische psoriasis vertonen een vergelijkbaar beeld. Daarnaast moeten we immuundeficiëntiesyndromen zoals het hyper-IgE-syndroom, omennsyndroom en het syndroom van Wiskott-Aldrich uitsluiten. Atopisch eczeem en seborroïsche dermatitis mogen ook niet ontbreken als differentiële diagnose. Ook acrodermatitis enteropathica of een infectieus proces met streptokokken, stafylokokken of candida kan een soortgelijk klinisch beeld geven. Vooral het *staphylococcal scaled skin syndrome*. [25] En tot slot moet men bedacht zijn op andere vormen van ichthyose.

BEHANDELING

Het NTS is een zeldzame aandoening, met multisystemische en ernstige complicaties, waarvoor momenteel nog geen specifieke behandeling bestaat. Er is geen genezing mogelijk, maar de symptomen kunnen wel verlicht worden door middel van behandeling. Om tot een optimaal resultaat te komen, is een multidisciplinaire samenwerking essentieel. De huidige behandeling is symptomatisch en moet aangepast worden aan de behoefte van de patiënt. Pasgeborenen met een exfoliatieve erythrodermie en een ernstig verstoorde huidbarrière, waardoor een verhoogd risico op dehydratatie, hebben vaak intensieve zorg nodig. Daarnaast vragen *failure to thrive* en malnutritie een hoge inname van calorieën, soms

kan kunstmatig nutritionele ondersteuning nodig zijn. Vanwege voedselallergie is het verstandig reeds vroeg op een hypoallergeen dieet over te stappen. De lokale behandeling van een erythrodermische huid bestaat uit het tot rust brengen van de aangedane huid en daarmee op het voorkomen van eiwitverlies via de huid, secundaire infecties en thermolabiliteit. Dit kan worden bereikt aan de hand van emollientia. Ook keratolytica, tretinoïne, calcipotriol en corticosteroïden (alleen of in combinatie) worden in de literatuur vermeld, maar deze moeten met grote voorzichtigheid worden gebruikt in verband met een verhoogd risico op irritatie en systemische absorptie. [26,27] Topische of systemische behandeling van bacteriële en fungale huidinfecties wordt aanbevolen indien nodig. Een continue preventieve therapie (orale of topische antibiotica) moet vermeden worden omwille van het risico op ontwikkelen van bacteriële resistentie. Orale antihistaminica kunnen helpen de jeuk onder controle te houden. Vrij recente rapporten leerden ons dat maandelijks intraveneuze immunoglobulines (IVIG) (0,4 g/kg) en anti-TNF- α -antistoffen (infliximab) nieuwe effectieve therapeutische opties zijn in de behandeling van NTS. [17] Tot op heden zijn er echter slechts twee casereports gepubliceerd over het succesvol gebruik van infliximab bij NTS. [28,29] Ook werd er onlangs gerapporteerd dat zowel *narrowband* UVB-fototherapie (NB-UVB), PUVA als topische calcineurineremmers een verbetering geven van de huidletsels. [30,31] Maar een studie toonde aan dat in het bijzonder topisch tacrolimus geassocieerd is met een hoog risico op systemische toxiciteit, gezien een hoge percutane absorptie, en het dus belangrijk is dit product met grote voorzichtigheid te gebruiken. [32] Pimecrolimus heeft beduidend minder systemische resorptie. [33] Patiënten die behandeld worden met PUVA of NB-UVB moeten opgevolgd worden vanwege een verhoogd risico op het ontwikkelen van huidmaligniteiten en deze behandelingen worden daarom afgeraden. [34] Momenteel wordt er onderzoek gedaan naar nieuwe therapeutische strategieën die inwerken op de specifieke biologische *pathways* van de ziekte. Een recente studie toonde een bewezen positief effect van kallikreineremmers op de huidletsels van NTS bij in-vitro- en in-vivodiermodellen. [35-37] Getherapie door middel van een lentivirale of adenovirale vector die codeert voor SPINK5 wordt ook bestudeerd. [38] Tot slot wordt een vaccinatie tegen HPV aangeraden aangezien patiënten met NTS een verhoogde vatbaarheid voor HPV en andere huidmaligniteiten vertonen ten gevolge van een verzwakte immuunrespons. [17,39]

LITERATUUR

1. Comèl M. *Ichthyosis linearis circumflexa*. *Dermatologia e medicina*. Firenze: Vallecchi, 1949.
2. Netherton E. A unique case of trichorrhexis nodosa - "Bamboo Hairs." *Arch Dermatol* 1958;78(4):483.
3. Wilkinson R. Netherton's Disease. *Arch Dermatol* 1964;89(1):46.
4. Sun J, Linden K. Netherton syndrome: A case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2006;45(6):693-7.
5. Smith D, Smith J, Wong S, deShazo R. Netherton's syndrome: A syndrome of elevated IgE and characteristic skin and hair findings. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95(1):116-23.
6. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in SPINK5, encoding

a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000;25:141-2.

7. Hovnanian A. Netherton syndrome: Skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell Tissue Res* 2013;351(2):289-300.
8. Bolognia J, Jorizzo J, Rapini R. Comel-Netherton syndrome. *Dermatology*, 2nd Ed. Mosby/Elsevier, 2008.
9. Bennett K, Callard R, Heywood W, et al. New Role for LEKTI in skin barrier formation: Label-free quantitative proteomic identification of caspase 14 as a novel target for the protease inhibitor LEKTI. *J Proteome Res* 2010;9(8):4289-94.
10. Bennett K, Heywood W, Di W, et al. The identification of a new role for LEKTI in the skin: The use of protein 'bait' arrays to detect defective trafficking of dermcidin in the skin of patients with Netherton syndrome. *J Proteomics* 2010;75(13):3925-37.
11. Bonnart C, Deraison C, Lacroix M, et al. Elastase 2 is expressed in human and mouse epidermis and impairs skin barrier function in Netherton syndrome through filaggrin and lipid misprocessing. *J Clin Invest* 2010;120(3):871-82.
12. Chan A, Godoy-Gijon E, Nuno-Gonzalez A, et al. Cellular basis of secondary infections and impaired desquamation in certain inherited ichthyoses. *JAMA Dermatol* 2015;151(3):285.
13. Bolognia J, Jorizzo J, Schaffer J. Ichthyosis, erythrodermas and related disorders. *Dermatology*, 3rd Ed. Mosby/Elsevier, 2010.
14. Winter R, Baraitser M. Netherton - Ichthyosis; brittle hair. Multiple congenital anomalies. A diagnostic compendium. Springer, 1991.
15. Bittencourt M, Moure E, Pies O, Mendes A, Deprá M, Mello A. Trichoscopy as a diagnostic tool in trichorrhexis invaginata and Netherton syndrome. *An Bras Dermatol* 2015;90(1):114-6.
16. Hannula-Jouppi K, Laasanen S, Heikkilä H, et al. IgE allergen component-based profiling and atopic manifestations in patients with Netherton syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):985-8.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdl.nl.

SAMENVATTING

Het nethertonsyndroom (NTS) is een zeer zeldzame autosomaal recessieve verhoorningsstoornis die gekenmerkt wordt door een triade van congenitale ichthyosiforme erythrodermie, een afwijkende haarschacht (trichorrhexis invaginata) en een atopische constitutie. Deze aandoening is het gevolg van een mutatie in beide allelen van het SPINK5 (*serine protease inhibitor of kazal type 5*)-gen dat codeert voor een serine proteaseremmer met de naam LEKTI (*lympho-epithelial kazal-type-related inhibitor*). NTS is in de meeste gevallen vanaf de geboorte aanwezig.

TREFWOORDEN

nethertonsyndroom – SPINK5-gen – LEKTI

SUMMARY

Netherton syndrome is a rare autosomal recessive disorder of cornification characterized by the classic triad of congenital ichthyosiform erythroderma, a specific hair shaft abnormality termed trichorrhexis invaginata and an atopic diathesis. This disorder is caused by mutations of both copies of the SPINK5 gene (*serine protease inhibitor of Kazal type 5*) which encodes a serine protease inhibitor known as LEKTI (*lympho-epithelial kazal-type-related inhibitor*). NTS is generally present at birth.

KEYWORDS

Netherton syndrome – SPINK5 gene – LEKTI

CORRESPONDENTIEADRES

Sofie Hintjens

E-mail: sofie_hintjens@hotmail.com