

Síndrome de Netherton com 20 anos de acompanhamento* *Netherton's Syndrome with a 20-year follow-up**

Rodrigo Pereira Duquia¹
Paulo Ricardo Martins Souza³

Hiram Larangeira de Almeida Jr²
Gerson Vettorato⁴

Resumo: A síndrome de Netherton é doença cutânea autossômica recessiva caracterizada por eritrodermia congênita, anormalidade específica dos pêlos denominada tricorrexe invaginada e manifestações atópicas. Os autores relatam acompanhamento de mais de 20 anos de paciente com essa doença e a melhora importante do cabelo com o uso de Acitretina.
Palavras-chave: Ictiose; Mutação; Retinóides

Abstract: *Netherton's syndrome is a recessive autosomal skin disease, characterized by congenital erythroderma, hair anomalies such as trichorrhexis invaginata, and atopic manifestations. The case of a female patient with a 20-year follow-up is described, with an important improvement of hair alterations after use of oral acitretine.*

Key words: *Ichthyosis; Mutation; Retinoids*

INTRODUÇÃO

A síndrome de Netherton é doença autossômica recessiva rara, caracterizada por eritema difuso, com áreas de descamação policíclicas e migratórias, atopia e alteração específica nos pêlos da cabeça, denominada tricorrexe invaginada. Os autores apresentam o caso de paciente acompanhada durante 20 anos, com melhora importante dos cabelos após uso de acitretina.

RELATO DO CASO

Paciente do sexo feminino, 43 anos, branca, apresenta desde o nascimento descamação difusa no tegumento, prurido constante e, a partir do segundo ano de vida, alopecia intensa nas regiões temporais e occipital. Consultou no serviço, há mais de 20 anos, acompanhada de sua irmã que também apresentava os mesmos sinais e sintomas, sendo diagnosticada a

síndrome de Netherton. Na ocasião, os casos foram publicados, e as pacientes apresentaram no primeiro exame alterações típicas, como cabelos em bambu, atopia com lesões eczematizadas, algumas exudativas, principalmente nas dobras, acompanhadas de prurido, que levaram ao diagnóstico.¹

Antecedentes familiares: pais consanguíneos, primos-irmãos.

Durante essas duas décadas as pacientes receberam tratamento tópico com emolientes e corticóides, com melhora moderada e temporária das lesões eczematosas, e recidivas após alguns dias da suspensão do tratamento. Após um ano, apenas uma paciente continuou o acompanhamento.

No decorrer destes 20 anos, a paciente apresentou leve melhora dos cabelos, mas a descamação e o prurido não apresentaram alterações.

Recebido em 20.05.2004.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 24.11.2006.

* Trabalho realizado no Serviço de Residência Médica de Dermatologia da Santa Casa de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) – Rio Grande do Sul (RS), Brasil.

Conflito de interesse declarado: Nenhum

¹ Preceptor da Dermatologia da Santa Casa de Porto Alegre - (RS), Brasil e Mestre em Epidemiologia.

² Professor Adjunto de Dermatologia da Universidade Federal de Pelotas e do Mestrado de Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas.- Pelotas - (RS), Brasil.

³ Preceptor do Serviço de Dermatologia da Santa Casa, Mestrando da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS - Rio Grande do Sul (RS), Brasil.

⁴ Micologista e Preceptor do Serviço de Dermatologia da Santa Casa de Porto Alegre - (RS), Brasil.

Ao exame, lesões eritemato-serpiginosas e policíclicas, com margens apresentando dupla borda escamosa (Figura 1), xerodermia importante, com leve liquenificação nas flexuras cubitais e poplíteas. Rarefação do cabelo acometendo principalmente a nuca e região frontal, e também foi observada mada-rose.

Exames clínicos sem alterações.

Ao exame histológico da pele havia hiperqueratose com paraceratose focal, hiperqueratose folicular e acantose com padrão psoriático.

O exame dos cabelos por microscopia óptica, em 100x, demonstrou típica alteração em bambu, caracterizando a tricorrexe invaginada (Figura 2).

O tratamento teve início com apenas acitretina 25mg/dia, tendo a paciente apresentado melhora importante das lesões cutâneas após 15 dias, com diminuição importante do eritema, da descamação, do prurido e, principalmente, com a melhora dos cabelos, os quais cresceram com boa aparência e sem ocorrer fratura.

Atualmente a paciente está em uso de 25mg em dias alternados, sem recidiva das lesões cutâneas ou piora dos cabelos.

As figuras 3 e 4 demonstram a melhora do cabelo e sobrancelhas após o uso da acitretina.

DISCUSSÃO

Comèl, em 1949, descreveu pela primeira vez a ictiose linear circunflexa (ILC) com alterações cutâneas ictiosiformes migratórias, lineares e circunflexas.² Em 1958, Netherton descreveu a mesma alteração cutânea associada a alteração dos cabelos em paciente com rash eritematoso ictiosiforme, presente desde o nascimento. Posteriormente Wilkinson e colaboradores cunharam o epônimo “doença de



FIGURA 1: Lesões eritemato-serpiginosas e policíclicas, com margens apresentando dupla borda escamosa na perna da paciente



FIGURA 2: Exame microscópico dos cabelos demonstrando típica alteração em bambu, caracterizando a tricorrexe invaginada 100x

Netherton” para a combinação de ictiose congênita, cabelos em bambu e atopia.³

A síndrome de Netherton (SN) é doença autossômica recessiva, caracterizada por tríade clássica de eritema difuso, com áreas de descamação, geralmente policíclicas e migratórias (ILC); tricorrexe invaginada que consiste na invaginação da parte distal sobre a proximal da haste pilosa, também chamada de cabelo em bambu; e manifestações de atopia. Na maioria das vezes, a primeira manifestação ocorre no período neonatal, como eritrodermia.^{4,5}

Outro achado característico na infância é a hipotriquia, que também pode aparecer em outras dermatoses. Cabelos curtos devido às alterações pilosas são a regra na SN nos primeiros anos de vida. Entretanto, com o passar dos anos, os cabelos podem progressivamente atingir tamanhos maiores.²

Em estudo retrospectivo realizado no serviço de dermatologia do hospital Necker-Enfants Malades em Paris, França, foram avaliados 51 recém-nascidos eritrodérmicos, sendo que a SN foi a terceira maior causa, das eritrodermias neonatais, ocorrendo em 18% dos casos.⁶

Nesse mesmo estudo foram avaliadas algumas características desses pacientes, a saber: todos apresentavam alopecia grave, sendo que 55% deles tinham alopecia das sobrancelhas e cílios, oito dos nove pacientes com essa doença apresentavam consangüinidade entre os pais, e apenas um terço referia familiares com história de atopia. Dos achados laboratoriais, apenas um dos estudados não apresentava aumento na contagem de eosinófilos no sangue periférico, e 78% deles apresentavam aumento dos níveis séricos de IgE.⁶

O diagnóstico da SN é difícil, por várias razões: história familiar da doença pode não estar presente, não existe uma lesão característica, hipotriquia e



FIGURA 3: Acima paciente há 20 anos, e abaixo, a foto atual demonstrando melhora importante, principalmente das sobrancelhas



FIGURA 4: Acima paciente há 20 anos, e abaixo, foto atual, demonstrando melhora importante da alopecia, principalmente após instituição da acitretina

estigmas de atopia são encontrados em muitos dos recém-nascidos eritrodérmicos com outras doenças, e nem todos os cabelos apresentam a tricorrexe invaginada, sendo necessária análise de vários pêlos e muitas vezes em diferentes ocasiões.⁷

Das manifestações da SN, a mais específica é a alteração pilosa, devendo sempre ser pesquisada em crianças eritrodérmicas. Deve-se, também, realizar a pesquisa nos pêlos das sobrancelhas, pois neles o achado de alterações em bambu é 10 vezes mais frequente.⁸

Não existe uma manifestação específica de atopia relacionada com a SN. Contudo, já foram relatados lesões eczematosas, prurido, febre alta, angioedema, urticária, altos níveis de imunoglobulina E sérica e hipereosinofilia.^{9,10}

O exame anátomo-patológico apresenta alterações inespecíficas psoriasiformes com paraceratose, acantose e depósito de material eosinofílico logo abaixo do estrato córneo, que pouco auxiliam o diagnóstico.² Estudos ultra-estruturais e histológicos reve-

lam queratinização incompleta da epiderme e defeito da cornificação, com infiltrado linfocítico na derme.⁹

Estudos de microscopia eletrônica sugerem que a tricorrexe invaginada ocorre devido à presença de um defeito transitório da queratinização na zona queratogênica. O defeito ocorre na bainha radicular interna, a qual está queratinizada, mas a haste do pêlo, não. Sugere-se que a fraqueza da região cortical do pêlo decorra da incompleta conversão sulfidril em pontes de sulfeto na região cortical. Os tonofilamentos no córtex mostram padrão marcante em zigzague.

A região distal queratinizada é englobada pela região proximal do pêlo, em aspecto de cálice, porque o interior, mais mole, ainda não está completamente queratinizado, o que causa a invaginação.¹¹

A alteração pilosa, embora citada em muitos livros e artigos, não é patognomônica da síndrome de Netherton, mas é frequente nessa síndrome. Essa alteração pode ocorrer devido a trauma da haste pilosa, em cabelos normais ou não.¹¹

O único tratamento preconizado, como em outros distúrbios da queratinização, é o uso de retinóides sistêmicos. Há relatos do controle das lesões cutâneas com doses baixas de acitretina, como 5mg ao dia, e da melhora dos cabelos com essa terapia.^{12,13} As alterações eczematosas podem ser controladas com corticóides tópicos.

Existe um defeito genético associado, descrito no gen SPINK 5, o qual codifica um inibidor de protease sérica, o LEKT 1. Este é expresso na pele e no tecido linfóide. Por isso existe a associação da alteração de queratinização com o quadro atópico, pois a ausência ou disfunção desses inibidores desregula a diferenciação celular. Semelhante a outras genodermatoses, é possível fazer correlações geno-fenotípi-

cas, e os casos com ausência da LEKT 1 apresentam quadros mais graves.¹⁴

A síndrome de Netherton é doença rara e complexa, que frequentemente apresenta complicações sérias no período neonatal, devido à desidratação hipernatrêmica, hipotermia, perda de peso importante, infecção respiratória e sepse. Nas ictioses, de uma maneira geral, a resposta obtida com o uso de retinóides sistêmicos é bem conhecida, e a melhora importante do cabelo foi descrita em duas ocasiões na literatura internacional.

O seguimento de 20 anos dessa paciente é excepcional, e até o momento não houve o desenvolvimento de múltiplas neoplasias cutâneas, como já relatado.¹⁵ □

REFERÊNCIAS

- Bopp C, Busto MG. Síndrome de Netherton-Comel. *Med Cutan Ibero Latina Americano*. 1978;6:45-59.
- Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2nd ed. Berlin: Springer; 2000. p.723-4.
- Seraly MP, Sheehan M, Collins M, Mostow E. Netherton syndrome revisited. *Pediatr Dermatol*. 1994;11:61-4.
- Ansai S, Mitsuhashi Y, Sasaki K. Netherton's Syndrome in siblings. *Br J Dermatol*. 1999;141:1097-100.
- Greene SL, Muller AS. Netherton's Syndrome. Report of a case and review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13 (Pt 2):329-37.
- Pruszkowski A, Bodemer C, Fraitag S, Teillac-Hamel D, Amoric JC, Prost Y. Neonatal and infantile erythrodermas: a retrospective study of 51 patients. *Arch Dermatol*. 2000;136:875-80.
- Powell J. Increasing the likelihood of early diagnosis of netherton syndrome by simple examination of eyebrow hairs. *Arch Dermatol*. 2000;136:423-4.
- Powell J, Dawber RPR, Ferguson DJP, Griffiths WAD. Netherton's syndrome: increased likelihood of diagnosis by examining eyebrow hairs. *Br J Dermatol*. 1999;141:544-6.
- Bitoun E, Chavanas S, 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*. 2002;118:352-61.
- 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;66:914-21.
- Whiting DA. Hair shaft defects. In: Olsen EA. Disorders of hair growth diagnosis and treatment. New York: McGraw-Hill;1994. p. 91-137.
- Hartschuh W, Hausser I, Petzoldt D. Retinoidtherapie des Netherton-Syndroms. *Hautarzt*. 1989;40:430-3.
- Caputo R, Vanotti P, Bertani E. Netherton's syndrome in two adult brothers. *Arch Dermatol*. 1984;120:220-2.
- Sprecher E, Chavanas S, DiGiovanna JJ, Amin S, Nielsen K, Prendiville JS, et al. The spectrum of pathogenic mutations in SPINK 5 in 19 families with Netherton Syndrome: implications for mutation detection and first case of prenatal diagnosis. *J Invest Dermatol*. 2001;117:179-87.
- Krasagakakis K, Ioannidou DJ, Stephanidou M, Manios A, Panayiotides JG, Tosca AD. Early development of multiple epithelial neoplasms in Netherton syndrome. *Dermatology*. 2003;207:182-4.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Rodrigo Pereira Duquia
Rua Engenheiro Alfredo Corrêa Daudt, 205
90480-120 - Porto Alegre - RS
E-mail: rodrigoduquia@terra.com.br

Como citar este artigo: Duquia RP, Almeida Jr HL, Souza PRM, Vettorato G. Síndrome de Netherton com 20 anos de acompanhamento. *An Bras Dermatol*. 2006;81(6):563-6.