

Schorzenia atopowe u 17-letniego pacjenta z zespołem Nethertona

Atopic diseases in 17-year old patient with Netherton syndrome

BOŻENA KORDYS-DARMOLIŃSKA, JOANNA KASZNIĄ-KOCOT, MAŁGORZATA KOZOWICZ, HALINA WOŚ

Klinika Pediatrii Śląskiej Akademii Medycznej, Górnośląskie Centrum Zdrowia Matki i Dziecka

Streszczenie

W pracy opisano przypadek 17-letniego chłopca z zespołem Nethertona. Prawidłowa diagnoza została postawiona w 11 roku życia. Zespół Nethertona jest rzadkim zespołem genetycznym dziedziczonym się autosomalnie recesywnie. Charakteryzuje się występowaniem triady objawów: wrodzonej erythrodermii złuszczającej, defektem budowy włosa (*trichorrhexis invaginata*) oraz obecnością skazy atopowej. Przedstawiono trudności diagnostyczne i terapeutyczne oraz przebieg kliniczny choroby atopowej z typowym marszem alergicznym. U pacjenta obserwowano alergię pokarmową z reakcją anafilaktyczną na rybę, sezonowe i całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa oraz astmę oskrzelową. Właściwe leczenie dziecka z zespołem Nethertona zależy od wczesnej diagnozy oraz wymaga współpracy wielu specjalistów.

Słowa kluczowe: zespół Nethertona, schorzenia atopowe

Summary

A case of a 17-year old boy with Netherton syndrome is presented. The correct diagnosis was established when he was 11 years old. Netherton syndrome is a rare autosomal recessive disease. It is characterised by a triad of symptoms: congenital ichthyosiform erythroderma, hair-shaft defect (*trichorrhexis invaginata*) and atopic diseases. Diagnostic and therapeutic problems, and a variable clinical course of atopic diseases with a typical allergic march was described. The patient showed a food allergy to fish with anaphylactic reactions, seasonal and perennial allergic rhinitis and *asthma bronchiale*. Correct therapy for a child with Netherton syndrome depends on early diagnosis and requires collaboration of many specialists.

Key words: Netherton's syndrome, atopic disease

© Alergia Astma Immunologia, 2006, 11(1): 62-64

www.mediton.pl/aai

Nadesłano: 10.12.2005

Zakwalifikowano do druku: 14.02.2006

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Bożena Kordys-Darmolińska
Klinika Pediatrii Śląskiej Akademii Medycznej Górnośląskie Centrum
Zdrowia Dziecka i Matki
ul. Medyków 16, 40-752 Katowice
tel. (32) 207 17 31, fax: (32) 207 17 21
e-mail: klinikapediatrici@slam.katowice.pl

Zespół Nethertona jest schorzeniem dziedzicznym w sposób autosomalnie recesywny. Spowodowany jest mutacją genu SPINK5 zlokalizowanego na chromosomie 5q32, kodującym inhibitor proteazy serynowej LEKTI [1,2]. Charakteryzuje się występowaniem triady objawów: zmian skórnych o charakterze erythrodermii złuszczającej, nieprawidłowej budowy włosa (włosy bambusowate) i objawów skazy atopowej. Ze względu na skąpe objawy kliniczne i podobieństwo do innych erythrodermii rozpoznanie zespołu w pierwszym roku życia stwarza duże problemy diagnostyczne. U dzieci starszych nasilenie zmian skórnych z towarzyszącymi objawami schorzeń atopowych powoduje duże trudności terapeutyczne.

Celem pracy jest przedstawienie trudności diagnostycznych i terapeutycznych schorzeń atopowych u pacjenta z zespołem Nethertona w oparciu o wieloletnie obserwacje.

Opis przypadku

15-letni chłopiec Ł.R. z rozpoznaniem w 11 roku życia zespołem Nethertona został przyjęty do oddziału alergologiczno-pulmonologicznego Kliniki Pediatrii ŚAM z powodu kolejnego zaostrzenia zmian skórnych (nr hist. chor. 3792). W wywiadzie: chłopiec z CI PI, rodzice i siostra zdrowi, masa urodzeniowa – 2650 g, długość – 52 cm, Apgar – 10 pkt. Po urodzeniu obserwowano uogólniony rumień ze złuszczaniem naskórka. Dziecko było wielokrotnie hospitalizowane z powodu zaostrzeń zmian skórnych, infekcji dróg oddechowych i dróg moczowych. W wieku 4-7 lat ze względu na słaby przyrost masy ciała diagnozowany w kierunku celiakii. W badaniu histopatologicznym błony śluzowej jelita wykazano zanik kosmków jelitowych II/III stopień wg skali Shiner. Po zastosowanej 2-letniej diecie bezglutenowej w kolejnej biopsji obraz kosmków prawidłowy. Od 4 roku życia częste napady

duszności traktowane początkowo jako obturacyjne zapalenia oskrzeli. Objawy występowały głównie w okresie pylenia traw i towarzyszyły im stany zapalne spojówek.

W następnych latach u chłopca pojawiło się całoroczne alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa oraz nasiliła się astma oskrzelowa. Jednocześnie w tym okresie częste zaostrzenia zmian skórnych z obfitym złuszczeniem naskórka były przyczyną stosowania sterydoterapii systemowej bez oczekiwanego efektu. U pacjenta obserwowano również reakcje anafilaktyczne po spożyciu ryby, pod postacią obrzęku śluzówek jamy ustnej oraz duszności astmatycznej. Pacjent zgłaszał nadwrażliwość na zapach smażonej ryby manifestującą się napadami kichania. W 11 roku życia w wyniku diagnostyki w Klinice Dermatologii postawiono rozpoznanie zespołu Nethertona [3]. Przy przyjęciu do kliniki w badaniu fizykalnym stwierdzono niedobór masy ciała ($41,4 \text{ kg} < 3$ centyla) i wzrostu ($145 \text{ cm} < 3$ centyla). Na skórze twarzy, tułowia, kończyn górnych i dolnych nasilony rumień. Na tułowiu zmiany rumieniowe, silnie swędzące z hyperkeratyczną łuską ułożoną girlandowato. Na głowie włosy krótkie, łamliwe, przerzedzone, zwłaszcza na potylicy, grubopłatkowe złuszczenie naskórka z nadżerkami. Stan zapalny brzegów powiek, zaczerwienione spojówki, brak rzęs, przerzedzone brwi. Migdałki podniebienne hipertroficzne z treścią ropną. Bez odchyień ze strony układu oddechowego, układu krążenia i narządów jamy brzusznej.

Badania dodatkowe

W wykonanych badaniach stwierdzono: niskie wskaźniki stanu zapalnego, dużą eozynofilię – 27%, podwyższone wartości fosfatazy alkalicznej 587 (N: 271), IgE całkowite – 48 700 (IU/ml), IgE specyficzne – pyłek brzozy, pyłek traw, roztocza *D. pteronyssimus*, roztocza *D. farinae*, dorsz – VI klasa, naskórek kota – IV klasa, mąka pszenna, jabłko, marchew, pyłek bylicy – III klasa. Immunoglobuliny IgA, IgM, IgG w normie. Niewielkiego stopnia zaburzenia liczbowe limfocytów T pod postacią zmniejszenia wartości odsetkowych limfocytów T – 56% (N – 66-76%), ze zmniejszeniem Th – 29% (N – 33-41%), obniżeniem aktywnych limfocytów T – 6% (N – 9,5-17%), przy zachowanym w dolnych granicach normy stosunku Th/Ts 1,11 (N – 1,1-1,4). Wartości odsetkowe limfocytów B nieco powyżej normy – 28% (N – 12-22%). W pobranych badaniach bakteriologicznych stwierdzono kolonizację gardła i worka spojówkowego patogenną florą bakteryjną (*Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*). Stwierdzono podwójny układ kielichowo-miedniczkowy przy jałowych posiewach moczu. Rozszerzono diagnostykę niedoboru masy ciała i wzrostu. Wykonano badanie przeciwciał przeciwko transglutaminazie tkankowej – 8,1 AU/ml (N < 7), oraz endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego, w której stwierdzono intensywne zaczerwienienie błony śluzowej żołądka, Clo – test ujemny. W badaniu histopatologicznym ostre krwotoczne zapalenie błony ślu-

zowej żołądka. Równocześnie wykonana biopsja błony śluzowej dwunastnicy wykazała ogniskowe zmiany architektury kosmków jelitowych z prawidłowym wskaźnikiem Marsha (20 limfocytów śród nabłonkowych/100 enterocytów). W wyniku przeprowadzonej diagnostyki endokrynologicznej zaobserwowano przejściowe obniżenie wydzielania hormonu wzrostu po stymulacji insuliną i haemitonem, nie potwierdzone w badaniach kontrolnych. Hormony tarczycy w normie, stężenie testosteronu prawidłowe. Wiek kostny odpowiedni do wieku. W badaniu densytometrycznym – osteopenia. Konsultacja okulistyczna – krótkowzroczność z astygmatyzmem. Konsultacja ORL – przerost migdałków podniebniennych z zaleganiem patologicznej treści – wskazana tonsillektomia. W okresie dojrzewania obserwowano objawy rzekomodepresyjne związane z poczuciem mniejszej wartości z powodu wyglądu zewnętrznego, opanowane przez psychologa.

Postępowanie

Ze względu na objawy skazy atopowej stosowano leki p-histaminowe, kromony oraz antyleukotrieny, a także sterydy wziewne i β_2 mimetyki długo i krótko działające w leczeniu astmy oskrzelowej. Miejscowo stosowano sterydy donosowe. Stałego leczenia i pielęgnacji wymagały zmiany skórne z zastosowaniem obojętnych maści nawilżających i natłuszczających oraz kąpieli z dodatkiem środków zmiękczających (olej parafinowy, lekobaza z witaminą A, maść cholesterolowa). W okresach zaostrzeń zmian skórnych dodatkowo stosowano sterydy miejscowe.

W leczeniu stanu zapalnego żołądka i dwunastnicy: Losec i Metoklopramid. U chłopca stosowano również dietę bezglutenową, hipoalergiczną z eliminacją ryb. Przeprowadzono tonsilektomię, likwidując ognisko zapalne. Pacjenta objęto systematyczną opieką i leczeniem alergologicznym, wdrożono postępowanie profilaktyczne (unikanie przebywania w atmosferze kurzu domowego, zmniejszenie ekspozycji na pyłki roślin i sierści zwierząt). W następstwie obserwowano łagodniejsze i rzadsze zaostrzenia ze strony układu oddechowego, znaczne zmniejszenie stężenia IgE całkowitego do wartości 1000 UI/l. Dziecko pozostaje w opiece specjalistycznej w poradniach: alergologicznej, gastrologicznej, dermatologicznej, endokrynologicznej, okulistycznej, laryngologicznej.

DYSKUSJA

W zespole Nethertona można wyodrębnić dwie postaci: postać cięższą prowadzącą do zgonu w pierwszych miesiącach życia, ze zmianami skórnymi o typie erythrodermii złuszczonej, oraz postać przebiegającą łagodniej, bez większych zaburzeń rozwoju fizycznego, ze zmianami skórnymi o charakterze ichthyosis linearis circumflexa. Rozpoznanie zespołu Nethertona pod postacią erythrodermii w 1 roku życia jest trudne [4]. Upośledzenie keratynizacji i płaszcza lipidowego doprowadza do utraty wody,

elektrolitów i białek, stwarzając ryzyko wystąpienia ciężkich zaburzeń metabolicznych (odwodnienie), nawracających infekcji oraz zahamowania przyrostu masy ciała. Potwierdzeniem problemów diagnostycznych związanych z rozpoznaniem zespołu Nethertona jest średni wiek rozpoznania zamykający się w przedziale od 1 do 10 lat [4,5,3]. W 1 roku życia, oprócz ciężkich infekcji, dużą trudność stwarzają zaburzenia elektrolitowe z odwodnieniem hypernatremicznym prowadzącym do niewydolności nerek wyłącznie [6]. U starszych dzieci obserwowano nawracające infekcje zatok obocznych nosa oraz zatokowo-oskrzelowe [7]. U naszego pacjenta od okresu noworodkowego występowały niedobory masy ciała i wzrostu, nawracające infekcje układu oddechowego i moczowego spotęgowane wadą wrodzoną. Poza wysokim stężeniem IgE nie obserwowano zaburzeń odporności humoralnej przy niewielkich zaburzeniach odporności komórkowej. W 4 roku życia rozpoznano wtórny zespół złego wchłaniania, w 15 roku wykluczono celiakię, stwierdzając nieprawidłową architekturę kosmków jelitowych w przebiegu alergii pokarmowej. Typową cechą dla zespołu Nethertona są włosy bambusowe, czyli „bamboo hair” (*trichorrhexis invaginata*), które wyglądają jak połączenia łodyg bambusa i mogą dotyczyć włosów skóry głowy, brwi, rzęs i innych okolic ciała [3,4,5]. Takie zmiany struktury włosa stwierdzono u naszego pacjenta, u którego potwierdzające badania trichologiczne wykonano późno – w 11 roku życia.

W triadzie objawów charakterystycznych dla zespołu szczególne znaczenie ma skaza atopowa. Zmiany skórne oraz obecność podwyższonego IgE mogą być traktowane jako atopowe zapalenie skóry. W zespole Nethertona zmiany skórne mają inny charakter i dotyczą również włosów, wymagają odmiennego postępowania leczniczego. Wczesne rozpoznanie zespołu wydaje się bardzo ważne w związku z wprowadzaniem do leczenia atopowego za-

palenia skóry inhibitorów kalcyneuryny, np. takrolimusu. W zespole Nethertona stosowanie takrolimusu na dużą powierzchnię uszkodzonej skóry może zwiększać absorpcję leku, dawać odczyny toksyczne i wymaga monitorowania stężenia leku we krwi [8]. Wczesna diagnostyka ma zasadnicze znaczenie w profilaktyce marszu alergicznego. Dziecko leczono objawowo, a diagnostykę alergologiczną przeprowadzono późno. W zespole Nethertona obserwuje się alergię pokarmową od wczesnego dzieciństwa, pokrzywki, obrzęk naczynioruchowy, astmę oskrzelową, katar sienny [4,5]. W przypadku naszego pacjenta alergię pokarmową w dzieciństwie może sugerować wtórny zespół złego wchłaniania. Uczulenie na dorsza utrzymuje się do chwili obecnej, przyjmując postać reakcji natychmiastowej ze strony układu oddechowego, jak i pokarmowego. Ponadto stwierdza się objawy całorocznego alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa, alergiczne zapalenie spojówek i błony śluzowej nosa w okresie pylenia, astmę oskrzelową. W opisach zespołu Nethertona zwraca się uwagę na wysokie stężenia IgE [5]. Wysokie stężenie IgE występuje w schorzeniach alergicznych, jak i niealergicznych, a także w zespole hiper-IgE (*Job syndrome*) z towarzyszącymi nawracającymi ropniami skóry i tkanki podskórnej, ropniami narządowymi, których nie obserwowano. U naszego pacjenta bardzo wysokie stężenie IgE uległo obniżeniu do wartości 1000 IU/ml po wdrożeniu systematycznego leczenia alergologicznego, odpowiedniego postępowania profilaktycznego i likwidacji ognisk zapalnych.

Podsumowując, obecność zmian skórnych o charakterze erytrodermii ichtiotycznej winno kierować postępowanie diagnostyczne na zespół Nethertona, w którym wczesna diagnostyka i leczenie alergologiczne może złagodzić przebieg schorzeń atopowych.

Piśmiennictwo

1. Geyer AS, Ratajczak P, Pol-Rodriquez M i wsp. Netherton syndrome with extensive skin peeling and failure to thrive due to a homozygous frameshift mutation in SPINK5. *Dermatology* 2005; 210: 308-314.
2. Magert HJ, Kreutzmann P, Standker L i wsp. LEKTI: a multidomain serine proteinase inhibitor with pathophysiological relevance. *Int J Biochem Cell Biol* 2002; 34: 573-576.
3. Macura-Gina M, Bogdanowski T, Skrzypek-Wawrzyniak K. Pełnoobjawowy zespół Nethertona u 11-letniego chłopca. *Wiad. Lek.* 1998; 51: 531-534.
4. Pawłowicz-Zięba L, Antoniewicz J, Kozłowska A, Korniszewski L. Zespół Nethertona – trudności rozpoznawania u niemowląt. *Now. Ped.* 1997; 1: 34-36.
5. Pawlaczyk M, Silny W, Alexiewicz M. Przypadek zespołu Netherthona. *Ped. Pol.* 2000; 75: 231-234.
6. Pohl M, Zimmerhacki LB, Hausser I i wsp. Acute bilateral renal vein thrombosis complicating Netherton syndrome. *Eur-J-Pediatr.* 1998; 157: 157-160.
7. Stryk S, Siegfried EC, Knutsen AP. Selective antibody deficiency to bacterial polysaccharide angina in patients with Netherton syndrom. *Pediatr Dermatol* 1999; 16: 19-22.
8. Allen A, Siegfried E, Silverman R i wsp. Significant absorption of topical tacrolimus in 3 patients with Netherton syndrome. *Arch. Dermatol.* 2001; 137: 747-750.