

Netherton-Syndrom

Netherton Syndrome

Autoren

C. S. L. Müller, T. Vogt

Institut

Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1011-4732> |

Akt Dermatol 2019; 45: 588–592

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Cornelia S. L. Müller, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie am Universitätsklinikum des Saarlandes, Kirrbergerstr. 100, 66421 Homburg/Saar
cornelia.mueller@uks.eu

ZUSAMMENFASSUNG

Wir präsentieren einen didaktisch sehr wertvollen Kasus des klinischen Vollbildes eines Netherton-Syndroms. Klinisch präsentierte sich ein 9-jähriges Mädchen mit therapieresistenten ekzematösen Hautveränderungen, Trichorrhexis invaginata und dem histologisch nachweisbaren Verlust der Expression von LEKTI in läsionaler Haut. Klinische Befunde werden präsentiert und ein Überblick über die Erkrankung wird gegeben.

ABSTRACT

We present a didactically very valuable case of a Netherton syndrome. Clinically, a 9-year-old girl presented with refractory eczematous skin changes, trichorrhexis invaginata, and the histologically detectable loss of LEKTI expression in lesional skin. Clinical findings are presented and an overview of the disease is given.

Im August 2019 stellte sich ein 9-jähriges Mädchen in Begleitung ihrer Eltern vor. Die Familie lebt seit vielen Jahren in Deutschland und stammt aus Montenegro. Das Mädchen ist in Deutschland geboren. Seit Geburt bestünden bei dem Mädchen stark juckende Hautveränderungen in wechselnder Ausprägung. Zu keinem Zeitpunkt wurde über Beschwerdefreiheit berichtet. Zum Zeitpunkt der Geburt bestanden bereits erste ekzematöse Veränderungen, jedoch keine Erythrodermie. Es besteht eine atopische Diathese mit einer Rhinokonjunktivitis allergica saisonalis und Asthma bronchiale. Die bisherige klinische Verdachtsdiagnose lautete seit Geburt auf ein atopisches Ekzem. Die dermatologische Familienanamnese der Patientin ist leer, insbesondere der 6-jährige Bruder des Mädchens ist gesund und hatte bislang keine Hauterkrankungen. Das Mädchen ist sonst gesund, weist keine Gedeihstörungen, Zeichen einer mentalen Einschränkung oder Epilepsie auf. Lediglich der Zahnstatus ist desaströs mit reichlich kariös veränderten Zähnen bei noch vollständigem Milchzahngebiss.

Bei der initialen klinischen Untersuchung zeigte die Patientin eine Vielzahl an atopischen Stigmata: gedoppelte Unterlidfalte, Mundwinkel- und Ohrfläppchenrhagaden und pelzkappenartiger Haaransatz, Lidkekzeme mit gelblichen Krusten v. a. an den Unterlidern sowie einen ausgeprägten weißen Dermografismus. Am Körper fiel neben einer generalisierten Xerosis cutis ein stamm- und extremitätenbetontes Ekzembild mit fettiger, groblamellärer Schuppung und zirzinären, teils girlandenartig

imponierenden Plaques mit gedoppelter Schuppenleiste auf. Besonders auffällig war eine ichthyosiform anmutende Lichenifikation der großen Gelenkbeugen aber auch der Knie und Ellenbögen. An der behaarten Kopfhaut fiel eine massive Pityriasis amiantacea auf, mit fest haftenden, trockenen, die Haarbüschel ummauernden Schuppenkräusen. Retroaurikulär deutliche Schuppung und Rhagadenbildung. Zudem zeigten sich kurze, trocken-struppige und glanzlose braune Haare, welche nach Angaben der Eltern nicht über die vorhandene Haarlänge hinaus wachsen (► **Abb. 1 a–l**). In einer orientierenden Blutuntersuchung konnte eine Bluteosinophilie von 5 %, ein diskreter Zinkmangel mit 69 µg/dl (Normwert 75–100 µg/dl) sowie ein erhöhtes Gesamt-IgE (976 IU/ml) festgestellt werden.

Unter der klinischen Verdachtsdiagnose eines Netherton-Syndroms wurden sowohl epiliierte und abgeschnittene Haare als auch eine Hautbiopsie vom Oberschenkel rechts entnommen. In der Haarschaftmikroskopie wurden an vielen Haarschaften einzelne und auch mehrfache, kugelgelenkartige Stauchungen des Haarschafts beobachtet (► **Abb. 2 a, b**). Polarisationsoptisch zeigten sich keine weiteren Haarschaftanomalien, insbesondere keine Tigerung (► **Abb. 2 c**). Lichtmikroskopisch konnten ebenfalls keine weiteren pathologischen Befunde (Torquierung oder Aufsplitterung) erhoben werden. In der Haarschaftmikroskopie konnte somit die Diagnose von Bambushaaren (► **Abb. 2 d**) bzw. einer Trichorrhexis invaginata gestellt werden.



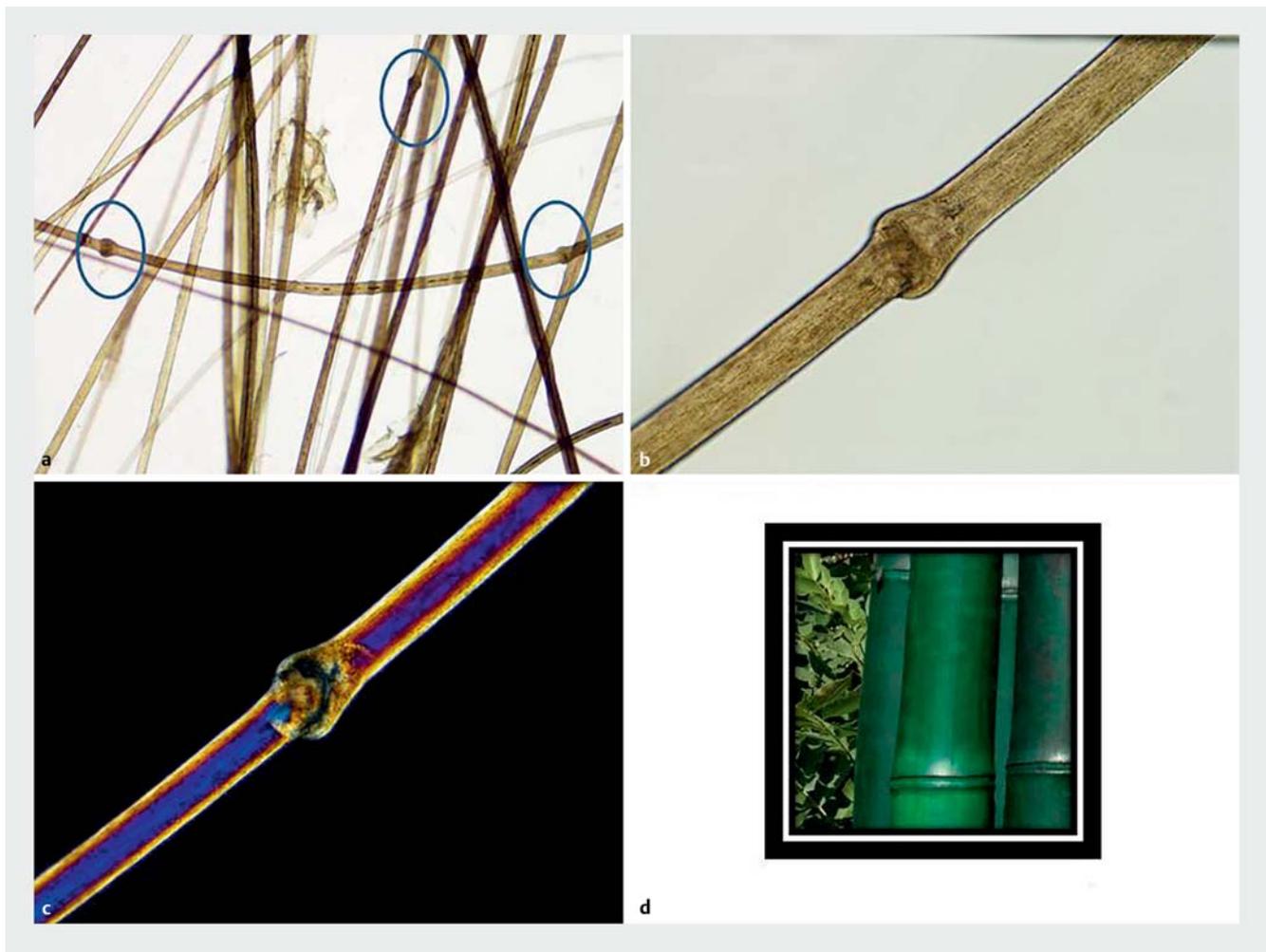
► **Abb. 1** Klinisches Bild des Mädchens bei Erstvorstellung. **a** Subakute Lidekzeme beiderseits mit gelblichen Krusten entlang des Wimpernkranzes. **b** Trocken-groblamellär schuppendes Ekzembild retroaurikulär mit retroaurikulären Rhagaden. **c** Schmutzig-braune Lichenifikation der Handgelenke. **d** Flächige Ekzematisierung und Lichenifikation der Ellenbeugen. **e** Girlandenförmiges Ekzem sowie schmutzig-braune Xerosis cutis am Stamm. **f** Girlandenförmiges Ekzem mit gedoppelter Schuppenkrause entlang des rechten Oberschenkels. **g** Girlandenförmiges Ekzem mit gedoppelter Schuppenkrause. **h** Xerosis cutis und Lichenifikation an beiden Beinen. **i** Identisches klinisches Bild mit V-förmiger girlandenförmiger Ekzematisierung am Rücken. **j** Lichenifikation der Kniekehlen. **k** Detailaufnahme der Ekzemplaques am Rücken. **l** Tinea amiantacea der behaarten Kopfhaut und krauses, trockenes und glanzloses Haar.

In der Hautbiopsie zeigte sich eine psoriasiforme Dermatose, fokal intrakorneale Granulozytenansammlungen im Sinne Munroe'scher Mikroabszesse in einer ansonsten parakeratotisch verhornenden Epidermis (► **Abb. 3 a, b**). Fokal ganz diskretes subkorneales Splitting (► **Abb. 3 c**). Mittels PAS-Färbung konnten keine Pilzelemente nachgewiesen werden. Ein schmales Stratum granulosum war vorhanden. Fokal konnte eine diskrete Spongiose beobachtet werden, in diesen Bereichen auch eine Parakeratose mit Serumeinlagerung. Begleitend war ein schütteres, mononukleäres Infiltrat zu sehen. In der immunhistochemischen Färbung mittels LEKTI-Antikörper (anti-SPINK5 Sigma, HPA011351) konnte unter Kontrolle der Färbung mittels Positivkontrollen ein vollständiger Verlust der Lektin-Expression gezeigt werden (► **Abb. 4**). Der molekulargenetische Nachweis der zugrundeliegenden Mutation im SPINK5-Gen stand zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Manuskriptes noch aus.

In der Zusammenschau der erhobenen klinischen, histologischen, trichologischen und immunhistologischen Befunden konnten wir bei unserer kleinen Patientin die Diagnose eines Netherton-Syndroms (NS) stellen.

Das NS ist eine ausgesprochen seltene, wenngleich durch eine sehr klassische und eindrückliche Klinik gekennzeichnete Genodermatose, welche im Kindesalter manifest wird (OMIM: 256500). Es liegt ein autosomal-rezessiver Vererbungsmodus vor. Typischerweise sind die Haut, die Haare und das Immunsystem von dieser Erkrankung betroffen, die durch eine Mutation des SPINK5-Gens auf dem kurzen Arm des Chromosoms 5, welches den Serin-Protease-Inhibitor LEKTI kodiert, verursacht wird. Weltweit sind ca. 150 Betroffene beschrieben.

Das Netherton-Syndrom wurde 1958 erstmalig beschrieben [2]. Die Inzidenz der Erkrankung wird auf 1:20 000 Geburten geschätzt, wobei sie vermutlich höher liegen wird (ca. 1:50 000). Es

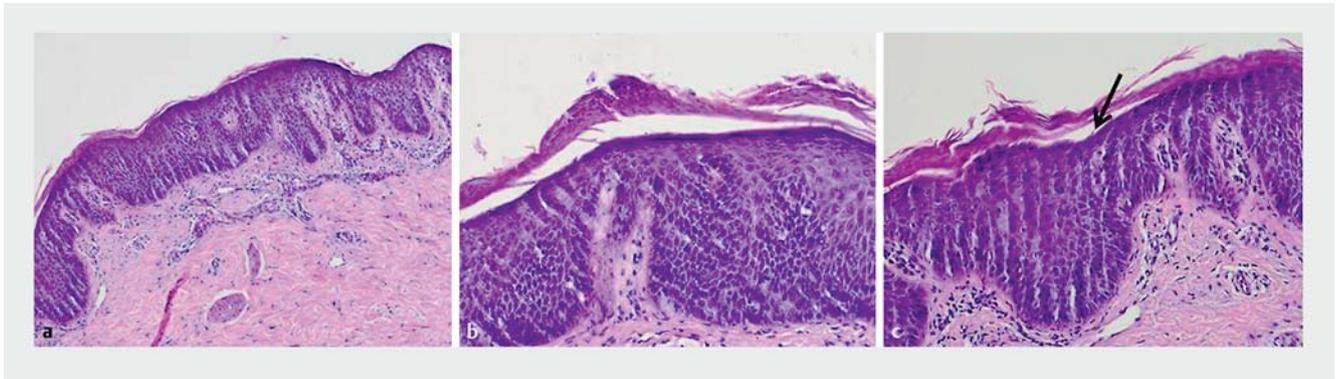


► **Abb. 2** Trichoskopischer Befund untersuchter Haare in der (a, b) Lichtmikroskopie und (c) Polarisationsoptik. Es liegt eine Trichorrhexis invaginata vor. Der Haarschaftdefekt entwickelt sich im Kindesalter und kann alle Körperhaare betreffen. **a** Bitte beachten Sie insgesamt 3 „Stauchungen“ in der Übersichtsaufnahme (eingekrengelt). Stauchungen finden sich sowohl solitär als auch mehrfach an einem einzelnen Haarschaft (Originalvergrößerung 40-fach). **b** Kugelgelenkartige Stauchung des Haarschaftes, ein Bild welches an Bambusstämme erinnert. Diese Knoten im Haarschaft entstehen durch Stauchung und ggf. Torsion des wachsenden Haares an Stellen der schwersten Störung in Kortex und Kutikula des Haarschaftes (Originalvergrößerung 200-fach). **c** Trichorrhexis invaginata in der Polarisationsoptik. In der Polarisationsoptik unauffällige Schaftstruktur ohne Räderung oder Bänderung ähnlich einem Tigerschwanz – ein Befund, der bei der Trichothiodystrophie beobachtet werden kann (Originalvergrößerung 200-fach). **d** Die Trichorrhexis invaginata gleicht den Stauchungen innerhalb eines Bambusstammes – daher rührt die Bezeichnung *Bambushaar*. Die für Bambus so typische Stauchung des Stammes, die mehrfach an einem Stamm beobachtet wird, entsteht während des Längenwachstums des Bambusstammes. Bambusse haben kein Dickenwachstum; das Längenwachstum erfolgt wie bei einem Teleskop durch Ausschieben des nächsten Abschnitts. © Bildabdruck mit Genehmigung von Georg von Schmoller, Wangen, www.bambooboom.de.

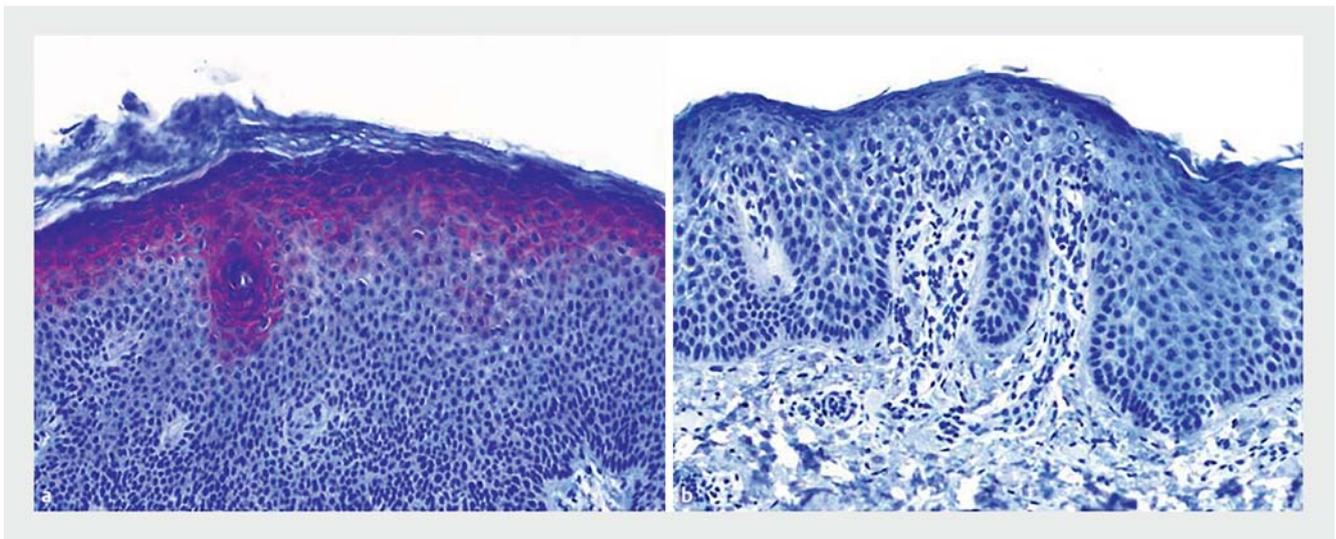
wird angenommen, dass die Erkrankung aufgrund ihrer klinischen Ähnlichkeit zu atopischer Dermatitis und anderen Ichthyoseformen oft genug nicht als solche erkannt und fehl- bzw. unterdiagnostiziert wird. Abhängig vom genauen Ort der Mutation im SPINK5-Gen bilden sich unterschiedlich schwere klinische Phänotypen heraus. Je weiter *upstream* (Richtung 5'Region) die Mutation im SPINK5-Gen stattfindet, desto schwerer ist das klinische Krankheitsbild ausgeprägt [3]. Das klinische Spektrum der Erkrankung reicht von unkomplizierten Fällen mit Störungen des Längenwachstums der Haare und einer Xerosis cutis bis hin zu letalen Verläufen aufgrund hypernatriämischer Dehydratation, Krampfanfällen, Diarrhoen und rekurrender septischer Episoden [1]. Typisches klinisches Merkmal, welches den Ver-

dacht auf ein NS lenken sollte, ist die charakteristische Verhornung im Rahmen der Ichthyosis linearis circumflexa (ILC), welche gelegentlich auch als einziges Symptom des Netherton-Syndroms beobachtet werden kann, ohne die übrigen, in ► **Tab. 1** genannten klinischen Befunde [4].

Typischerweise tritt die ILC direkt postnatal als Erythrodermie in Erscheinung. Im weiteren Leben bilden sich jedoch, wie auch bei unserer Patientin, wandernde, teils girlandenartige, braunrote Hyperkeratosen aus, welche von einer hochcharakteristischen doppelten Schuppenleiste gesäumt werden (► **Abb. 1 f, g**) [5]. Diese Läsionen variieren in Form und Ausprägung inter-, intraindividuell und im zeitlichen Verlauf. Wenngleich die ILC ein definierendes Diagnosekriterium des



► **Abb. 3** Hämatoxylin-Eosin-Färbung einer Hautbiopsie vom Oberschenkel (Übersichtsaufnahme, Originalvergrößerung 100-fach). Man beachte die psoriasiforme Epidermishyperplasie mit Parakeratosehügeln **a** Parakeratotische Verhornung der Epidermis mit Einlagerung neutrophiler Granulozyten in die Hornschicht. Ein Befund, der an Munroe'sche Mikroabszesse der Psoriasis vulgaris denken lässt (Originalvergrößerung 200-fach). **b** Detailaufnahme mit Darstellung des subkornealen Splitting (Originalvergrößerung 100-fach).



► **Abb. 4** Immunhistochemische Befunde der LEKTI-Färbung (anti-SPINK5 Sigma, HPA011351, Verdünnung 1:500). **a** Positivkontrolle an einer Biopsie eines chronischen Ekzems. Man beachte die subkorneale Expression von LEKTI in den Keratinozyten sowie im akrosyringalen Epithel (Originalvergrößerung 200-fach). **b** Die LEKTI-Färbung an der Biopsie des erkrankten Kindes zeigt den vollständigen Verlust der Expression von LEKTI (Originalvergrößerung 200-fach).

NS darstellt, kann sie auch außerhalb des NS beobachtet werden [6].

Die definitive Diagnose eines NS kann ausschließlich durch eine Hautbiopsie mit Nachweis eines Verlustes der Expression von LEKTI an läsionaler Haut gestellt werden. Mittels LEKTI-Immunhistologie kann an Hautbiopsien mit einer Sensitivität und Spezifität von 100% bei neonatalen Erythrodermien die Diagnose eines NS gestellt werden [1]. In der konventionellen Histologie wird typischerweise mit sehr hoher Frequenz (bis zu 86,3%) eine psoriasiforme Hyperplasie beobachtet. Weitere histologische Merkmale umfassen eine subkorneale Spaltbildung und das teilweise oder vollständige Fehlen des Stratum corneum [7]. In SPINK5-knockout-Mäusen führt die o.g. subkorneale Spaltbildung zu einem oberflächlichen Peeling der Haut [7]. Im Unterschied zur Psoriasis vulgaris fehlt beim NS die suprapapilläre Ausdünnung der Epidermis. Eine Spongiose

wurde in unterschiedlicher Frequenz in den verschiedenen Fallserien beobachtet [7,8]. Typischerweise wird begleitend ein nur schütteres lymphozytäres Infiltrat beobachtet, dem gelegentlich einzelne eosinophile Granulozyten beigemischt sein können.

Der Nachweis des Verlustes der LEKTI-Expression beweist das Vorliegen eines Netherton-Syndroms wie in unserem Fall (► **Abb. 4**). In normaler Haut wird LEKTI in der Granularzellschicht sowie der inneren Wurzelscheide von Haarfollikeln exprimiert. Wichtig ist der Nachweis der fehlenden LEKTI-Expression innerhalb der inneren Haarwurzelscheide in den Fällen, bei denen das Stratum granulosum fehlt. LEKTI (Lympho-epithelial Kazal type related inhibitor) inhibiert 3 Majorproteasen, welche Funktionen in der Desquamation des Stratum corneum erfüllen: Kallikrein-related Peptidase 5, 7 und 14(KLK) [9]. Der Verlust von LEKTI führt zu einem Verlust der Hemmung dieser Proteasen

► **Tab. 1** Klinische Merkmale des Netherton-Syndroms. Fettgedruckt die klinischen Major-Kriterien der Erkrankung [1].

- **Ichthyosis linearis circumflexa**
- **Trichorrhexis invaginata/ Bambushaare (Kopfhaare und Augenbrauen)**
- **Atopische Manifestationen mit hohem Serum-IgE-Spiegel**
- Erythrodermie
- Hypereosinophilie
- Gedeihstörungen

und konsekutiv unreguliert hoher Aktivität dieser Proteine mit epidermaler Proteolyse. Dies führt zu einer weitreichenden Dysregulation der Homöostase der Haut und Inflammation und beeinflusst auch die Keratinozytenproliferation, -differenzierung, Kornifikation und Immunregulation [9].

Eine kurative Therapie des NS existiert derzeit nicht. Therapeutisch stehen bei neonatalen Erythrodermien im Rahmen eines NS symptomorientierte intensivpädiatrische Maßnahmen im Vordergrund, um begleitende Diarrhoen, Elektrolytverschiebungen, Sepsis und Krampfanfälle zu behandeln. Im höheren Lebensalter ist die Therapie vom klinischen Phänotyp und seiner Ausprägung abhängig: neben einer dringend notwendigen Therapie der Xerosis cutis und einer an die Ichthyosen angepassten externen Therapie sowie der Behandlung allergischer Erkrankungen im atopischen Kontext kommt bei der ILC systemisch vorrangig Acitretin zum Einsatz. Unterstützend kann eine PUVA-Therapie zum Einsatz kommen. Die Haarwachstumsstörung ist derzeit nicht behandelbar.

Experimentelle Verfahren sind gegenwärtig in der Entwicklung: autologer Keratinozytentransfer mit lentiviralem SPINK5-kodierendem Vektor [10], Amnionmembrantransplantation [11] oder die Herstellung kristallografischer Surrogatproteine zur Inhibition der Auswirkungen des LEKTI-Verlustes [12].

Fazit

Die Diagnose eines Netherton-Syndroms kann ausschließlich durch Histologie und Immunhistologie (Verlust der LEKTI-Expression) an läsionaler Haut gestellt werden. Hierzu ist der Histologe zwingend auf die Hilfe des Kliniklers angewiesen, der die klinischen Befunde kennen, erkennen und unter einen Hut bringen muss. Klinischerseits ist die girlandenfö-

mige Schuppung mit doppelter Schuppenleiste sowie der Nachweis der Trichorrhexis invaginata und Befunde aus dem Formenkreis der atopischen Stigmata wegweisend, um die Verdachtsdiagnose zu stellen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Furio L et al. Skin Biopsy in Netherton Syndrome: A Histological Review of a Large Series and New Findings. *Am J Dermatopathol* 2016; 38: 83–91
- [2] Netherton EW. A unique case of trichorrhexis nodosa; bamboo hairs. *AMA Arch Derm* 1958; 78: 483–487
- [3] Sarri CA, Roussaki-Schulze A, Vasilopoulos Y et al. Netherton Syndrome: A Genotype-Phenotype Review. *Mol Diagn Ther* 2017; 21: 137–152
- [4] Guerra L, Fortugno P, Pedicelli C et al. Ichthyosis Linearis Circumflexa as the Only Clinical Manifestation of Netherton Syndrome. *Acta Derm Venereol* 2015; 95: 720–724
- [5] Comel M. Ichthyosis linearis circumflexa. *Dermatologica* 1949; 98: 133–136
- [6] Bilgili SG, Karadag AS, Calka O et al. Ichthyosis Linearis Circumflexa: Not Always a Part of Netherton Syndrome. *Genet Couns* 2016; 27: 353–356
- [7] Descargues P, Deraison C, Prost C et al. Corneodesmosomal cadherins are preferential targets of stratum corneum trypsin- and chymotrypsin-like hyperactivity in Netherton syndrome. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 1622–1632
- [8] Ong C, O'Toole EA, Ghali L et al. LEKTI demonstrable by immunohistochemistry of the skin: a potential diagnostic skin test for Netherton syndrome. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1253–1257
- [9] Keuylian Z, Hovnanian A. Mechanistic insight from murine models of Netherton syndrome. *Biol Chem* 2016; 397: 1223–1228
- [10] Di WL, Lwin SM, Petrova A et al. Generation and Clinical Application of Gene-Modified Autologous Epidermal Sheets in Netherton Syndrome: Lessons Learned from a Phase 1 Trial. *Hum Gene Ther* 2019. doi:10.1089/hum.2019.049
- [11] Frigerio A, Bleicher J, Pierce J et al. Amnion membrane allografts in a critically ill infant with Netherton syndrome-like phenotype. *JAAD Case Rep* 2019; 5: 395–397
- [12] Thorpe JH, Edgar EV, Smith KJ et al. Evaluation of a crystallographic surrogate for kallikrein 5 in the discovery of novel inhibitors for Netherton syndrome. *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun* 2019; 75: 385–391