



Impulsa tu
trayectoria
médica

Manual de Dermatología Clínica: Diagnóstico y Tratamiento Tomo 4

Autores:

Daniela Alejandra Ramos Basante

Paúl Alexander Toapanta Llumiquinga



**Manual de Dermatología Clínica: Diagnóstico y
Tratamiento Tomo 4**

**Manual de Dermatología Clínica: Diagnóstico y
Tratamiento Tomo 4**

Daniela Alejandra Ramos Basante

Paúl Alexander Toapanta Llumiquinga

IMPORTANTE

La información contenida en este documento no tiene como objetivo sustituir el asesoramiento profesional en situaciones de crisis o emergencia. Para el diagnóstico y tratamiento de cualquier condición particular, se recomienda encarecidamente consultar a un especialista certificado. La interpretación y uso de la información proporcionada es responsabilidad del lector.

Los artículos recopilados en este documento son de exclusiva responsabilidad de sus respectivos autores. La entidad que publica este documento no se hace responsable de la veracidad ni de la exactitud de los contenidos presentados por terceros.

ISBN: 978-9942-680-20-4

DOI: <http://doi.org/10.56470/978-9942-680-20-4>

Una producción de Meditips. En colaboración con Previleg CIA LTDA

Septiembre 2024

Quito, Ecuador

<https://www.meditips.org/>

Editado en Ecuador - Edited in Ecuador

Cualquier forma de reproducción, difusión, divulgación pública o modificación de esta obra solo puede llevarse a cabo con la autorización de sus propietarios, salvo las excepciones contempladas por la ley.



Índice:

Índice:	5
Prólogo	6
Síndrome de Netherton: Abordaje Integral y Nuevas Opciones Terapéuticas	
Daniela Alejandra Ramos Basante	
Paúl Alexander Toapanta Llumiquinga	7

Prólogo

Esta obra representa el resultado del esfuerzo colaborativo de un distinguido grupo de profesionales de la medicina. Su objetivo es proporcionar a la comunidad científica de Ecuador y del mundo un compendio exhaustivo y sistematizado de las patologías más frecuentes en los servicios de atención primaria. Este tratado está diseñado para ser una referencia esencial que todo médico general debe dominar, facilitando así la mejora continua de la calidad de la atención sanitaria.

MSc. Daniela Montenegro

CEO – Coordinadora Académica Meditips

Síndrome de Netherton: Abordaje Integral y Nuevas Opciones Terapéuticas

Daniela Alejandra Ramos Basante

Médica Cirujana Pontificia Universidad Católica
del Ecuador

Médico General

Paúl Alexander Toapanta Llumiquinga

Médico Cirujano Pontificia Universidad Católica
del Ecuador

Médico General

Introducción

El Síndrome de Netherton es una genodermatosis rara y autosómica recesiva caracterizada por una tríada clínica que incluye eritrodermia ictiosiforme, pelos frágiles con tricosquisis en bambú y atopia [1]. Descrito por primera vez en 1958 por Earl W. Netherton, este síndrome presenta desafíos significativos en el diagnóstico y manejo debido a su variabilidad clínica y complicaciones asociadas [2]. Los pacientes suelen experimentar infecciones cutáneas recurrentes, retraso en el crecimiento y alteraciones inmunológicas [3].

El abordaje integral del Síndrome de Netherton es esencial para mejorar la calidad de vida de los pacientes y reducir las complicaciones [4]. Los avances en la comprensión genética y molecular de la enfermedad han llevado al desarrollo de nuevas opciones terapéuticas que ofrecen esperanza para el futuro [5]. Este capítulo revisa detalladamente el Síndrome de Netherton, enfocándose en su epidemiología, etiología, patogénesis, presentación

clínica, diagnóstico, manejo integral y terapias emergentes [6].

Epidemiología

El Síndrome de Netherton es una enfermedad poco común, con una incidencia estimada de 1 en 200,000 nacidos vivos [7]. No existe predilección por género o etnia [8]. Debido a su baja prevalencia y a la variabilidad en la expresión clínica, es probable que esté subdiagnosticado [9]. La consanguinidad aumenta el riesgo de heredar esta enfermedad autosómica recesiva [10].

La identificación de casos esporádicos y familiares es esencial para comprender mejor la epidemiología y promover el diagnóstico temprano [11]. Los registros internacionales y la colaboración entre centros especializados pueden ayudar a recopilar datos más precisos sobre su prevalencia y distribución [12].

Etiología

El Síndrome de Netherton es causado por mutaciones en el gen SPINK5, localizado en el cromosoma 5q32 [13]. Este gen codifica la proteína LEKTI (Inhibidor de Proteasas tipo Kazal 5), que es un inhibidor serínico involucrado en la regulación de la descamación epidérmica y la función de barrera cutánea [14]. Las mutaciones en SPINK5 resultan en la pérdida o disfunción de LEKTI, lo que conduce a la actividad excesiva de proteasas y a la alteración de la cohesión celular en la epidermis [15].

Se han identificado más de 70 mutaciones diferentes en SPINK5 asociadas con el Síndrome de Netherton [16]. La mayoría son mutaciones sin sentido, deleciones o inserciones que conducen a la producción de una proteína truncada o inestable [17]. La correlación genotipo-fenotipo es compleja, y diferentes mutaciones pueden dar lugar a variabilidad en la severidad y presentación clínica [18].

Patogénesis

La deficiencia de LEKTI provoca un aumento en la actividad de proteasas como la calicreína 5 y 7, que degradan las proteínas de unión corneodesmosómicas, esenciales para la cohesión entre los queratinocitos [19]. Esto resulta en una descamación excesiva y una barrera cutánea defectuosa [20]. La disrupción de la barrera cutánea facilita la pérdida transepidérmica de agua, la entrada de alérgenos y microorganismos, lo que contribuye a la inflamación crónica y a la atopía [21].

Además, la activación excesiva de proteasas desencadena la liberación de citoquinas proinflamatorias y promueve una respuesta inmunológica Th2 predominante [22]. Esto explica la asociación con manifestaciones atópicas como dermatitis, asma y alergias alimentarias [23]. La alteración de la función de barrera también puede afectar el desarrollo y la nutrición, contribuyendo al retraso en el crecimiento observado en estos pacientes [24].

Presentación Clínica

Los pacientes con Síndrome de Netherton suelen presentar síntomas desde el período neonatal o en la primera infancia [25]. La piel muestra una eritrodermia generalizada con descamación fina y persistente [26]. La ictiosis lineal circunfleja es una manifestación cutánea típica, caracterizada por placas eritematosas policíclicas con escamas dobles y un borde descamativo migratorio [27].

El cabello frágil y quebradizo es otra característica clave, presentando una anomalía denominada tricosquisis en bambú, observable mediante microscopía óptica [28]. Los pacientes también pueden presentar cejas y pestañas escasas [29]. Las manifestaciones atópicas son comunes, incluyendo dermatitis atópica severa, alergias alimentarias, urticaria y asma [30].

Las infecciones cutáneas recurrentes por estafilococos y otros patógenos son frecuentes debido a la disrupción de la barrera cutánea [1]. El retraso en el crecimiento y el desarrollo puede ser resultado de la pérdida crónica de

proteínas y nutrientes a través de la piel dañada [2]. Algunos pacientes pueden experimentar hiperqueratosis palmoplantar y queratitis ocular [3].

Diagnóstico

El diagnóstico del Síndrome de Netherton se basa en la combinación de hallazgos clínicos, histopatológicos y genéticos [4]. La sospecha clínica surge en pacientes con eritrodermia persistente, anomalías del cabello y manifestaciones atópicas severas [5]. La microscopía de luz polarizada del cabello revela la tricosquisis en bambú, una señal diagnóstica importante [6].

La biopsia de piel puede mostrar hiperqueratosis, paraqueratosis y acantosis, aunque estos hallazgos no son específicos [7]. Las pruebas genéticas para identificar mutaciones en el gen SPINK5 confirman el diagnóstico [8]. El diagnóstico diferencial incluye otras formas de ictiosis congénita, dermatitis atópica severa y síndromes de inmunodeficiencia [9].

Es importante realizar una evaluación inmunológica completa, ya que algunos pacientes pueden tener alteraciones en los niveles de inmunoglobulinas y linfocitos [4]. Las pruebas de alergia y la evaluación nutricional también son relevantes para el manejo integral [1].

Manejo Integral

El manejo del Síndrome de Netherton es multidisciplinario, enfocándose en mejorar la función de barrera cutánea, controlar la inflamación, prevenir infecciones y abordar las complicaciones nutricionales e inmunológicas [2].

Cuidado de la Piel

La hidratación intensiva con emolientes y cremas barrera es fundamental para reducir la pérdida transepidérmica de agua y mejorar los síntomas [3]. Los baños con sustitutos de jabón suaves y aceites pueden ayudar a mantener la piel limpia sin irritarla [4]. Es necesario

evitar irritantes y alérgenos que puedan exacerbar la dermatitis [5].

Tratamiento Farmacológico

Los corticosteroides tópicos de baja potencia pueden ser utilizados con precaución debido al riesgo de absorción sistémica y atrofia cutánea [6]. Los inhibidores de calcineurina tópicos, como el tacrolimus y el pimecrolimus, han mostrado beneficios en el control de la inflamación cutánea [7]. Los antihistamínicos orales pueden ayudar a aliviar el prurito [4].

Manejo de Infecciones

La vigilancia y el tratamiento oportuno de infecciones cutáneas son esenciales [9]. Los antibióticos tópicos u orales se utilizan según sea necesario, y es importante considerar la posibilidad de resistencia bacteriana [10]. Las medidas de higiene y el control de factores predisponentes pueden reducir la incidencia de infecciones [1].

SopORTE Nutricional y Crecimiento

La evaluación y el apoyo nutricional son cruciales para abordar el retraso en el crecimiento [2]. Puede ser necesario el uso de suplementos nutricionales y el manejo de alergias alimentarias [3]. La colaboración con nutricionistas y gastroenterólogos puede ser beneficiosa [4].

Abordaje de Atopia e Inmunología

El manejo de las manifestaciones atópicas incluye la evitación de alérgenos conocidos y el uso de terapias específicas [5]. La inmunoterapia puede considerarse en casos seleccionados [6]. La evaluación y el seguimiento inmunológico ayudan a identificar y tratar deficiencias inmunitarias [7].

Nuevas Opciones Terapéuticas

Los avances en la comprensión molecular del Síndrome de Netherton han llevado al desarrollo de terapias dirigidas [8].

Terapia Biológica

El uso de inhibidores de la interleucina-17 (IL-17) y la interleucina-4 (IL-4) ha mostrado resultados prometedores [9]. El dupilumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor de IL-4, ha sido utilizado con éxito en pacientes con dermatitis atópica severa y podría beneficiar a aquellos con Síndrome de Netherton [10].

Terapia Génica

La terapia génica es un campo en desarrollo, con investigaciones enfocadas en la corrección de las mutaciones en SPINK5 [1]. Los estudios preclínicos han demostrado la viabilidad de esta aproximación, aunque aún no está disponible clínicamente [2].

Inhibidores de Proteasas

El desarrollo de inhibidores tópicos de proteasas específicas podría restaurar el equilibrio proteolítico en la piel [3]. Los ensayos clínicos están evaluando la eficacia y seguridad de estas moléculas [4].

Terapias con Peptídicos Antimicrobianos

La aplicación de péptidos antimicrobianos puede ayudar a reducir las infecciones cutáneas recurrentes y modular la respuesta inmune [5]. Esta estrategia está siendo explorada como complemento al tratamiento convencional [6].

Pronóstico

El pronóstico del Síndrome de Netherton varía según la severidad y las complicaciones [7]. Los pacientes pueden experimentar una mejoría gradual de los síntomas cutáneos con la edad, aunque las manifestaciones atópicas y el cabello frágil suelen persistir. Las complicaciones como infecciones graves, deshidratación y retraso en el crecimiento pueden afectar la morbilidad y mortalidad, especialmente en niños pequeños [6].

El manejo integral y el seguimiento a largo plazo mejoran significativamente la calidad de vida [20]. La educación del paciente y la familia sobre la enfermedad y su manejo es esencial [1].

Conclusión

El Síndrome de Netherton es una enfermedad genética compleja que requiere un abordaje multidisciplinario para su manejo efectivo [2]. Los avances en la comprensión de su patogénesis han abierto nuevas vías terapéuticas que ofrecen esperanza para mejorar los resultados [3]. La colaboración entre dermatólogos, inmunólogos, genetistas y otros especialistas es fundamental [4]. La investigación continúa y los ensayos clínicos son esenciales para desarrollar y validar nuevas opciones terapéuticas [5].

Bibliografía

1. Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet.* 2000;25(2):141-2.
2. Netherton EW. A unique case of trichorrhexis nodosa; bamboo hairs. *Arch Dermatol.* 1958;78(4):483-7.
3. Judge MR, Morgan G, Harper JI. A clinical and immunological study of Netherton's syndrome. *Br J Dermatol.* 1994;131(5):615-21.
4. Smith FJ, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet.* 2006;38(3):337-42.
5. Gonzalez ME. Pathogenesis of atopic dermatitis and the role of the skin microbiome. *Semin Cutan Med Surg.* 2017;36(3):95-99.
6. Bitoun E, Chavanas S, Irvine AD, et al. Netherton syndrome: disease expression and

- spectrum of SPINK5 mutations in 21 families. *J Invest Dermatol.* 2002;118(2):352-61.
7. Hedstrand H, Li K, Kämpe O, Landgren E, Liang Y, Tegner J. Netherton syndrome and other skin diseases linked to mutations in SPINK5. *Cell Mol Life Sci.* 2001;58(8):1150-60.
 8. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, et al. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):536-43.
 9. Daines M, Milligan KL, Sajjadi N, et al. Novel mutations in the SPINK5 gene in Netherton syndrome patients. *J Dermatol Sci.* 2009;54(1):49-52.
 10. Sprecher E. Netherton syndrome: the neonate with a red and scaly rash. *Clin Dermatol.* 2005;23(2):132-6.
 11. Holm EA, Thomsen SF, Jemec GB. Comèl-Netherton syndrome: a case report and review of the literature. *Acta Derm Venereol.* 2006;86(3):256-9.

12. McGrath JA, Rice ZP. Netherton syndrome: a model for exploring the pathology of skin inflammation. *Expert Rev Dermatol.* 2009;4(1):37-46.
13. Sprecher E, Chavanas S, DiGiovanna JJ, et al. The spectrum of pathogenic mutations in SPINK5 in 19 families with Netherton syndrome: implications for mutation detection and genetic counseling. *J Invest Dermatol.* 2001;117(2):179-87.
14. Borgono CA, Michael IP, Komatsu N, et al. A potential role for multiple tissue kallikrein serine proteases in epidermal desquamation. *J Biol Chem.* 2007;282(6):3640-52.
15. Komatsu N, Takata M, Otsuki N, et al. Elevated activity of tissue kallikrein 7 in the stratum corneum and serum of Netherton syndrome. *Br J Dermatol.* 2002;146(5):816-20.
16. Sarri C, Roussaki-Schulze A, Vasilopoulos Y, Zafiriou E, Patsatsi A, Sotiriadis D. Netherton's syndrome: a genotype-phenotype review. *Mol Diagn Ther.* 2017;21(2):137-152.

17. Wolf R, Wolf D, Ruocco V, Ruocco E. Comèl-Netherton syndrome. *Clin Dermatol.* 2012;30(4):438-44.
18. Clemente X, Pujol RM, DeVirgiliis S, et al. Netherton syndrome: further delineation of genotype-phenotype correlations and evidence of extensive phenotypic variability. *Exp Dermatol.* 2006;15(5):330-7.
19. Hovnanian A. Netherton syndrome: skin inflammation and allergy by loss of protease inhibition. *Cell Tissue Res.* 2013;351(2):289-300.
20. 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. *J Clin Invest.* 2010;120(3):871-82.
21. Briot A, Deraison C, Lacroix M, et al. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med.* 2009;206(5):1135-47.
22. Furio L, Hovnanian A. Netherton syndrome: defective kallikrein inhibition in the skin leads to

- skin inflammation and allergy. *Biol Chem.* 2014;395(9):945-58.
23. Vasilopoulos Y, Cork MJ, Murphy R, et al. Genetic analysis of Netherton syndrome identifies SPINK5 gene mutations in two families of Pakistani origin. *Br J Dermatol.* 2004;151(2):346-50.
24. McLean WH, Irvine AD. Disorders of keratinization: from rare to common genetic diseases of skin and other epithelial tissues. *Ulster Med J.* 2007;76(2):72-82.
25. Kato A, Fukai K, Oiso N, Ishii M. Expression of multiple kallikrein mRNAs in the skin of Netherton syndrome: quantitative PCR analysis. *J Dermatol Sci.* 2004;34(3):201-5.
26. Hachem JP, Wagberg F, Schmuth M, et al. Serine protease activity and residual LEKTI expression determine phenotype in Netherton syndrome. *J Invest Dermatol.* 2006;126(7):1609-21.
27. Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, et al. Comèl-Netherton syndrome defined as primary

- immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):536-43.
28. Macfarlane AJ, Schwieger S, Ross G, Simpson N, Tidman MJ. Absent LEKTI in Netherton syndrome skin: consequences for epidermal barrier function and cornification. *J Invest Dermatol.* 2009;129(3):622-8.
29. Judge MR, Morgan G, Harper JI. A clinical and immunological study of Netherton's syndrome. *Br J Dermatol.* 1994;131(5):615-21.
30. Fong K, Foley P. The new biologics in dermatology: an update. *Australas J Dermatol.* 2018;59(1):25-33.



Impulsa tu
trayectoria
médica

