



Nethertonin oireyhtymä – harvinainen periytyvän kalan- suomutaudin muoto

Nethertonin oireyhtymä on harvinainen peittyvästi periytyvä kalansuomutauteihin luokiteltu ihosairaus. Siihen liittyy synnynnäinen suomumainen erythrodermia, bambuhiusmuodostuma, vakavuudeltaan vaihtelevat immunologiset poikkeavuudet, IgE-välitteiset allergiset reaktiot, infektiot sekä lämmönsäätelyhäiriö, joka usein johtaa vastasyntyneen hidastuneeseen kasvuun ja kehitykseen. Taudin ilmiä vaihtelee lievistä iho-oireista letaaleihin tautimuotoihin. Kuvaamme kaksi suomalaista perhettä, joiden lapsilla todettiin kyseinen sairaus.

Kalansuomutauti (iktyoosi) on ihon sarveistumishäiriö, jossa iho hilseilee ja on kuiva ja halkeileva. Sairaudesta on periytyviä ja hankinnaisia muotoja. Periytyvät muodot ovat harvinaisia. Ne puhkeavat usein jo imeväisiässä ja ovat monesti elinikäisiä (Okulicz ja Schwartz 2003).

Nethertonin oireyhtymä on harvinainen peittyvästi periytyvä kalansuomutauteihin luokiteltu ihosairaus, jonka kliinistä kuvaa hallitsevat synnynnäinen suomumainen eksfoliatiivinen erythrodermia (synnynnäinen iktyoosiforminen erythrodermia) ja bambuhiusmuodostuma (trichorrhexis invaginata, **KUVA 1**). Joskus esiintyy myös serpentiinireunaisia läiskiiä (ichthyosis linearis circumflexa, migratorinen polysyklinen eryteema). Taudin ilmiä vaihtelee lievistä iho-oireista ja immunologisista poikkeavuuksista vaikeisiin infektioiden ja letaaleihin taudinmuotoihin (Van Gysell 2001, Sun ja Linden 2006). Tautia sairastavilla on atooppinen taipumus sekä

alttius IgE-välitteisiin ruoka-aineallergioihin. Niin ikään heillä on usein vahva perhehistoria allergioiden suhteen. Suolen villuskato, ripuli, astma ja erilaiset infektiot sekä lämmönsäätelyhäiriö johtavat monesti hidastuneeseen kasvuun ja kehitykseen (Sun ja Linden 2006, Renner ym. 2009, Fraitag ja Bodemer 2010). Nethertonin oireyhtymä on kuvattu ensimmäisen kerran 1950-luvulla (Netherton ym. 1958). Sairauden ilmaantuvuudesta ei ole tarkkaa tietoa; Englannissa sen arvioidaan olevan 1:200 000 syntyneellä lasta, ja Ruotsissa on todettu 15 potilasta (Socialstyrelsen). Kuvaamme kaksi suomalaisperhettä, joiden lapsilla todettiin kyseinen sairaus.



KUVA 1. Mikroskooppikuva bambuhiusmuodostumasta.

Omat potilaat

Ensimmäinen potilaamme – poikalapsi – syntyi normaalista raskaudesta lähes täysiaikaisena ja normaallipainoisena. Heti syntymän jälkeen lapsen iho muutui kauttaaltaan erytrodermiseksi ja hilseileväksi. Lapsen paino laski, ja hänelle kehittyi hypernatremia. Ulosteeissa todettiin pelkistäviä sokereita, ja lapselle vaihdettiin ravinnoksi laktoositon lehmänmaitokorvikke energialisineen. Ihosta otetussa kudoksenäytteessä todettiin epäspesifinen ekseemaan sopiva löydös. Ihon paikallishoitona käytetty sinkkioksidikääre auttoi parhaiten. Neljän viikon iässä lapsi lähetettiin yliopistosairaalaan jatkotutkimuksiin ravitsemus- ja ihonhoito-ongelmien vuoksi. Erikoisruokavaliolla paino saatiin nousemaan, mutta lapsi sairasti useita tulehduksia. Immunologisia poikkeavuuksia ei todettu, ja myös aineenvaihduntatutkimusten tulokset olivat normaalit. IgE-pitoisuus suurentui ensimmäisen ikävuoden aikana arvoon 992 kU/l, ja maitoon kohdistuvat vasta-aineet veressä olivat lisääntyneet (6,6 kU/l). Geneetikon konsultaatiossa päädyttiin Nethertonin oireyhtymä -diagnoosiin.

Kahdeksan kuukauden iässä lapsesta otetun verinäytteen geenitutkimuksessa todettiin *SPINK5*-geenin pistemutaatio C652T homotsygoottisena. Lapsen vanhemmat tutkittiin myös kyseisen mutaation suhteen, ja se todettiin heillä molemmilla heterotsygoottisena. Lapsen alkuvaiheen sairaalahoito kesti ravitsemus- ja ihonhoito-ongelmien vuoksi vuoden ja neljän kuukauden ikään saakka. Kahdeksan vuoden iässä lapsen iho on edelleen erytroderminen ja hilseilevä ja vaatii säännöllistä hoitoa päivittäin. Lapsen pituus on -5,0 SD, paino +6 %:n käyrällä, ja hänelle harkitaan kasvuhormonihoitoa. Vakavampia infektiio-ongelmia tai ruokavaliorajoituksia ei ole ollut imeväisiän jälkeen. Liikunnallinen ja puheenkehitys on viivästynyt. Lapsella on todettu myös lievä keuhkovaltimoläpän ahtauma.

Myös perheen toisen lapsen, niin ikään pojan, iho oli heti syntymän jälkeen voimakkaan erytrodermisen ja kosketusarka. Siirtyminen äidinmaidosta laktoosittomaan aminohappopohjaiseen äidinmaidonkorvikkeeseen normalisoi vatsan toiminnan, ja pelkistävien sokereiden erityks ulosteeseen loppui. Geenitutkimuksessa lapsella todettiin homotsygoottisena sama *SPINK5*-geenin pistemutaatio C652T kuin veljellään. Viiden vuoden iässä lapsen pituuskasvu on iänmukaisilla käyrillä, ruokavaliorajoituksia ei ole. IgE-pitoisuus on pysynyt pienenä (10 kU/l). Säännöllisillä perusvoiderasvauksilla iho on rauhallinen, joskin edelleen voimakkaan punoittava. Liikunnallinen kehitys on ikätasoinen, mutta puheen kehitys on lievästi viivästynyt.

Myös perheen seuraavan lapsen, tytön, iho oli syntymähetkellä voimakkaan punoittava ja hilseilevä. Ihoa hoidettiin kuten aiemmin syntyneillä sisarusilla. Ravintona oli erityiskorvikemaito, jonka avulla ripulointi ja sokereiden erityks ulosteeseen loppuivat. Geenitutkimuksessa tytöllä todettiin sama mutaatio kuin perheen kahdella aiemmalla lapsella. Kahden vuoden iässä lapsen kasvu etenee iänmukaisilla käyrillä. Hänellä on lievä keuhkovaltimoläpän ahtauma, liikunnallinen kehitys on ikätasoinen. Ruokavaliorajoituksia ei ole. IgE-pitoisuus on suurentunut arvoon 1034 kU/l.

Neljäs potilaamme on toisesta perheestä ja vanhempiensa ensimmäinen lapsi. Vanhemmat eivät tietävästi ole sukua keskenään eivätkä edellä kuvattua perheen vanhempien kanssa. Äidillä on lievä atopia. Lapsen iho on ollut alusta saakka voimakkaan hilseilevä, punoittava ja kosketusarka (KUVA 2). Hänen hiusnäytteessään todettiin paikoittain bambuhiusmuodostumaa ja iholta otetussa kudoksenäytteessä epäspesifinen ekseemaan sopiva muutos. Geenitutkimuksessa havaittiin homotsygoottisena sama *SPINK5*-geenin mutaatio C652T kuin toisen perheen lapsilla. Myös molemmilla vanhemmilla oli tämä muutos



KUVA 2. Nethertonin oireyhtymää sairastavan lapsen yleistynyt erytrodermia alle kuukauden ikäisenä.

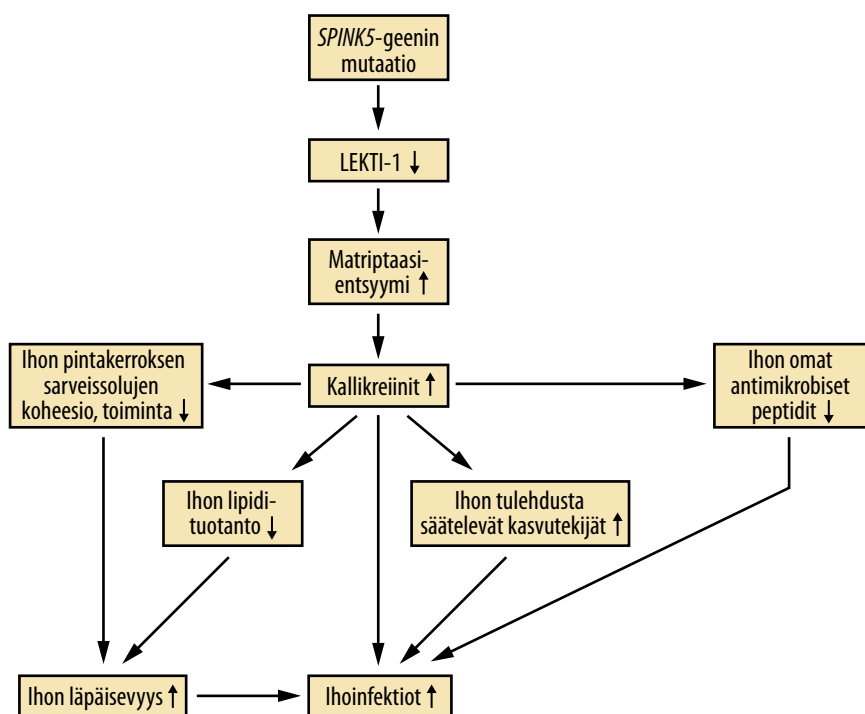
heterotsygoottisena. Ensimmäiset kolme kuukautta lapsi oli sairaalahoitossa ihonhoito-ongelmien ja painonnousun hitauden vuoksi. Vuoden iässä lapsen kasvu on normaalia. Maitona on aminohappopohjainen korvike, ja kiinteiden ruokien anto on aloitettu lähes iänmukaisesti. Lapsella on IgE-mikrosirututkimuksessa todettu koiraan, kissaan, lehmänmaitoon ja kananmunaan kohdistuvia vasta-aineita. Tälle potilaalle aloitettiin jatkuva pienannoksinen antibioottilääkitys suun kautta. Lisäksi käytetään kuuri-luonteisesti fusidiinihappoa sisältävää voidetta perusvoiteiden lisäksi ihon infektiokerkkyyden vuoksi. Suurimpina ongelmina ovat ihon kutina ja ajoittainen nokkosrokko, ihon arkuus sekä ruokatorven refluksitauti, johon on käytössä säännöllinen lääkitys. IgE-pitoisuus on 34 kU/l.

Pohdinta

Vaikka Nethertonin oireyhtymässä vastasyntyneen iho voi heti syntyessä tai pian sen jälkeen olla erytoderminen, hilseilevä ja aristava, monilla tautia sairastavilla lapsilla iho rauhoittuu iän myötä. Potilaan vanhetessa silmäluomien kääntyminen ulospäin ja kasvojen ihon kireys ovat tyypillisiä oireita. Hiukset ovat usein ohuet ja hauraat.

Neonataalivaiheen jälkeen vaikeammassa tautimuodossa iho muuttuu pysyvästi erytrodermiseksi (yleistynyt iktyoosiforminen erytodermia), lievemässä ja yleisemmässä tautimuodossa ihottuma on läiskittäistä ja sijoittuu osin taipaisiin ja hiuspohjaan atooppista ihottumaa muistuttaen (Van Gysell 2001). Synnynnäisen erytrodermian erotusdiagnostiikassa tulee ottaa huomioon synnynnäisten iktyoosien lisäksi tulehdukset, psoriaasi, sinikin puutos (acrodermatitis enteropathica), vaihteleva erytrokeratodermia, hyper-IgE-oireyhtymä, Wiscott–Aldrichin oireyhtymä ja muut immuunivajavuustilat sekä aineenvaihduntataudit (Fraitag ja Bodemer 2010). Atopian iho-oireet ilmaantuvat harvoin ensimmäisen elinkuukauden aikana.

Nethertonin oireyhtymä on autosomaalinen, peittyvästi periytyvä tauti, jolloin molemmat vanhemmat ovat todennäköisesti taudin oireettomia kantajia ja 25 %:lla lapsista on teoreettinen riski saada tauti. Taudin geenivirhe on paikannettu kromosomiin *Sq32*. Seriini-proteaaasin (SP) estäjää (LEKTI-1) koodaa-



KUVA 3. Nethertonin oireyhtymän patogeneesi (mukaillen Elias 2010, Sales ym. 2010).

vassa *SPINK5*-geenissä on löydetty useita eri mutaatiota (Chavanas ym. 2000, Bitoun ym. 2003). Ne kaikki aiheuttavat ennenaikaisen lopetuskodonin geeninluennassa ja johtavat LEKTI-1-proteaasin estäjän puutteeseen. Seurauksena tästä iho voi tulehtua monien eri mekanismien välityksellä (KUVA 3). Epidermiksien solujen solukalvon matriptaasientsyymi aktivoi tulehduksia laukaisevan kallikreiini-peptidaasikaskadin. Tällöin aktivoituvat proteaasit KLK5 (kallikrein-related peptidase 5) ja KLK7 hajottavat epidermiksien solujen proteiineja. Proteaasit irrottavat epidermiksien soluja toisistaan ja heikentävät solujen ihoa suojaavia ominaisuuksia. Iho tulehtuu normaalia herkemmin. Iholta haihtuu myös vettä, mikä johtaa elimistön kuivumiseen, hypotermiaan, hypernatremiaan, vaikeisiin tulehduksiin ja kasvun hidastumiseen. Matriptaasi muistuttaa enteropeptidaasia, joka säätelee ravintoaineita hajottavien entsyymien toimintaa suolistossa (Sales ym. 2010, Chen ym. 2011).

Myös epidermaalisten solujen rasva-aineen-vaihdunta häiriintyy. Sarveiskerroksen hilseily nopeutuu ja aikaistuu ja kerros korvautuu parakeratoottisilla soluilla. Suojakerroksen heikentymisen lisäksi samalla aktivoituvat ihotulehdusta aiheuttavat kasvutekijät (Briot ym. 2009). Matriptaasin roolia onkin tutkittu muiden tulehduksellisten ihosairauksien kuten atooppisen ekseeman etiologisenä tekijänä. Matriptaasi säätelee myös ihon profilaggriniin ja filaggriniin synteesiä. Filaggriniiniproteiini muodostaa ihon keratinosyyttien säikeisen rungon. Profilaggriniiniproteiinin mutaatioita on kuvattu atooppisessa ihottumassa ja joissakin iktyoosityypeissä (Briot ym. 2009, Elias 2010).

Vastasyntyneen yleistynyt erythrodermia voi olla henkeä uhkaava tilanne ja oikean diagnoosin löytyminen varhain on tärkeää. Kudosnäytteen otto iholta varhaisvaiheessa nopeuttaa diagnoosiin pääsyä ja kohdennettujen jatkotutkimusten sekä hoidon aloitusta. Nethertonin oireyhtymää epäil-täessä kudosnäytteestä voidaan tehdä LEKTI (lympho-epithelial Kazal-type-related inhibitor) -värjäys, joka on spesifinen Nethertonin oireyhtymälle (Leclerc-Mercier ym. 2010).

YDINASIAAT

- » Vastasyntyneen yleistynyt erythrodermia voi olla henkeä uhkaava tilanne ja oikean diagnoosin löytyminen varhain on tärkeää.
- » Vastasyntyneen ihokudosnäytteen LEKTI-värjäyk-sellä ja *SPINK5*-geenitutkimuksella voidaan varmistaa Nethertonin oireyhtymän diagnoosi.
- » Taudin hoito on oireenmukaista: hilseilevän ihon säännöllinen rasvaus perusvoitein, infektioiden ehkäisy, ihon läpi tapahtuvan haihtumisen ja mahdollisten ruokayliherkkyyksien huomioiminen sekä monipuolisesta ravitsemuksesta huolehtiminen normaalin kasvun ja kehityksen turvaamiseksi.

Mikroskooppitutkimuksessa voidaan todeta bambuhiusmuodostuma; myös elektronimikroskooppinäytteitä voidaan ottaa. Tavallisesti veren IgE-pitoisuus on suuri. Lisäksi on kuvattu neutrofiilien toimintahäiriöitä, hypogammaglobulinemiaa, immuunivasteen heikentymistä sekä suurentuneita komplementin komponenttien C3 ja C4 pitoisuuksia (Renner ym. 2009). *SPINK*-geenin mutaatiotutkimusta varten DNA-näyte voidaan lähettää tutkittavaksi Yhdysvaltoihin (www.genedx.com). Vastaus kestää noin kaksi kuukautta. Sikiödiagnostiikka on myös mahdollista.

Taudin hoito on oireenmukaista. Ensisijainen hoito on ihon säännöllinen rasvaus perusvoiteilla. Kylpy ja suihkuttelu edistävät tulehtuneen sarveismassan irtoamista. Ylimääräisen ihon läpi tapahtuvan haihtumisen korvaaminen sekä monipuolisesta ravitsemuksesta huolehtiminen normaalin kasvun ja kehityksen turvaamiseksi ovat tärkeitä. Pelkistävien sokeiden suurentunut määrä ulosteessa on viitteellinen osoitus imeytymishäiriöstä, ja tämä on huomioitava suolioireisilla lapsilla, samoin mahdolliset ruoka-aineilyherkkyydet. Ihon kosketusarkuus ja kipu on niin ikään otettava huomioon ja hoidettava. Antihistamiinia voidaan käyttää ihon kutinaan (Elias 2010).

Ihon lisääntyneen läpäisevyyden takia mie-dotkin kortikosteroidivoiteet ja muut lääke-voiteet voivat imeytyä ja aiheuttaa systeemisiä haittavaikutuksia. Karbamidipitoiset voiteet saattavat aiheuttaa ihon ärsytysoireita. Kalsi-neuriinin estäjien tehosta ihon hoidossa on yksittäisiä raportteja, mutta systeemivaiku-tukset näitäkin käytettäessä ovat mahdollisia (Shah ym. 2006, Yan ym. 2010). Hoitona on kokeiltu myös retinoideja sekä valohoito-ja – melko huonoin tuloksin (Sun ja Linden 2006).

Ihon tulehduserkkyiden takia joudutaan usein käyttämään kohdennetusti mikroblääk-keitä. Toistuvia vakavia infektoita sairastaneet Netherton-potilaat, joilla on todettu immu-u-nivajavuustila, ovat saaneet vasteen immuno-globuliinihoitoon (Renner ym. 2009). Tautia sairastavan lapsen kasvua ja kehitystä tulee seurata tavanomaista tarkemmin. Tauti on elinikäinen. Päivittäinen ihon hoito on vaati-vaa ja kuormittaa koko perhettä. Ihon poik-keava punakkuus ja lehahtelu voivat aiheuttaa ongelmia lapsen kasvaessa ja aikuistuessa. Pa-rantavaa hoitoa ei toistaiseksi ole, mutta gee-niterapian kehityksen myötä sekin voi tulevai-suudessa olla mahdollista (Di ym. 2010).

RIITTA MARTTILA, LT, osastonylilääkäri, lastentaudit

MIRJA TUOMIRANTA, LT, ylilääkäri, ihotaudit ja allergologia

Seinäjoen keskussairaala

SIDONNAISUUDET

Riitta Marttila: Ei sidonnaisuuksia

Mirja Tuomiranta: Ei sidonnaisuuksia

Lopuksi

Taudin yleisyydestä Suomessa ei ole tietoa, mutta sairaus on ilmeisen harvinainen ja gee-niperimä rikastunut alueellisesti. Ensimmäi-sen potilaamme diagnoosin viivästyminen aiheutti useita hoitokokeiluja, kasvun hidastu-mista ja pitkän sairaalahoitojakson. Sisaruksil-la tautia osattiin epäillä ihomuutosten vuoksi jo syntymähetkestä lähtien ja kohdentaa hoito diagnoosin mukaisesti.

Nethertonin oireyhtymä on tärkeä muistaa erotusdiagnostisena tautina vastasyntyneen erythrodermian ja ihon poikkeavan hilseilyn syyn selvittelyssä. Vastasyntyneen ihokudos-näytteen poikkeava LEKTI-värjäys ja *SPINK5*-geenitutkimus vahvistavat diagnoosin.

Nethertonin oireyhtymän laukaisevat *SPINK5*-geenin mutaatiot ja siihen liittyvät ihon suojamekanismien muut poikkeavuudet auttavat ymmärtämään myös muiden tuleh-duksellisten ihosairauksien, kuten atooppisen ihottuman, syitä ja mekanismeja (Briot 2009, Elias 2010). ■

Summary

Netherton syndrome – a rare form of inherited ichthyosis

Netherton syndrome is a rare skin disease classified into ichthyoses. It has a recessive pattern of inheritance. It is associated with scaly erythrodermia, bamboo hair defect, immunological abnormalities of varying severity, IgE-mediated allergic reactions, infections and defective temperature regulation that often leads to retarded growth and development of a newborn. The phenotype of the disease varies from mild skin symptoms to lethal forms of the disease. We describe two Finnish families, whose children were diagnosed with this disease.

KIRJALLISUUTTA

- Bitoun E, Michelson A, Lamant L, ym. LEKTI proteolytic processing in human primary keratinocytes, tissue distribution and defective expression in Netherton syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;12:2417–30.
- Briot A, Deraison C, Lacroix M, ym. Kallikrein 5 induces atopic dermatitis-like lesions through PAR2-mediated thymic stromal lymphopoietin expression in Netherton syndrome. *J Exp Med* 2009;206:1135–47.
- Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, ym. Mutations in SPINK5, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nature Genet* 2000;25:141–2.
- Chen CJ, Wu BY, Tsao PI, ym. Increased matriptase zymogen activation in inflammatory skin disorders. *Am J Physiol Cell Physiol* 2011;300:C406–15.
- Di WL, Larcher F, Semenova E, ym. Ex-vivo gene therapy restores LEKTI activity and corrects the architecture of Netherton syndrome-derived skin grafts. *Mol Ther* 2011;19:408–16.
- Elias PM. Therapeutic Implications of a barrier-based pathogenesis of atopic dermatitis. *Ann Dermatol* 2010;22:245–54.
- Fraïtag S, Bodemer C. Neonatal erythroderma. *Curr Opin Pediatr* 2010;22:438–44.
- Leclerc-Mercier S, Boderner C, Bourdon-Lanoy E, ym. Early skin biopsy is helpful for the diagnosis and management of neonatal and infantile erythrodermias. *Cutan Pathol* 2010;37:249–55.
- Netherton EW, Altman J, Stroud J. A unique case of trichorrhexis nodosa: 'bamboo hairs'. *Arch Dermatol* 1958;78:483–7.
- Okulicz JF, Schwartz RA. Hereditary and acquired ichthyosis vulgaris. *Int J Dermatol* 2003;42:95–8.
- Renner ED, Harti D, Rylaarsdam S, ym. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:536–43.
- Sales KU, Masedunskas A, Bey AL, ym. Matriptase initiates activation of epidermal pro-kallikrein and disease onset in a mouse model of Netherton syndrome. *Nat Genet* 2010; 42:676–83.
- Shah KN, Yan AC. Low but detectable serum levels of tacrolimus seen with the use of very dilute, extemporaneously compounded formulations of tacrolimus ointment in the treatment of patients with Netherton syndrome. *Arch Dermatol* 2006;142:1362–2.
- Sun JD, Linden KG. Netherton syndrome: a case report and review of the literature. *Int J Dermatol* 2006; 45:693–7.
- Van Gysel D, Koning H, Baert MR, Savelkoul HF, Neijens HJ, Oranje AP. Clinico-immunological heterogeneity in Comèl-Netherton syndrome. *Dermatology* 2001;202:99–107.
- Yan A, Honig P, Ming M, Weber J, Shah K. the safety and efficacy of pimecrolimus 1% cream for the Netherton syndrome: results from an exploratory study. *Arch Dermatol* 2010;146:57–62.