



Reçu le :
21 avril 2010
Accepté le :
15 décembre 2010

Forme létale de syndrome de Netherton au sein d'une famille multiplex consanguine

A lethal variant of Netherton syndrome in a large inbred family

Y. Capri^{a,*}, P. Vanlieferinghen^a, B. Boeuf^b, P. Dechelotte^c, A. Hovnanian^{d,e},
B. Lecomte^a

^a Service de néonatalogie, CHU Estaing, 1, place Lucie-Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France

^b Service de réanimation pédiatrique, CHU Estaing, 1, place Lucie-Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France

^c Service d'anatomopathologie, CHU Estaing, 1, place Lucie-Aubrac, 63000 Clermont-Ferrand, France

^d Service de dermatologie, CHU hôpital Necker, 149, rue de Sèvres, 75764 Paris cedex 15, France

^e Inserm U 563, département génétique, CHU Purpan, place du Dr-Baylac, 31059 Toulouse cedex 9, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Netherton syndrome is a rare autosomal recessive disorder characterized by the triad of ichthyosiform erythrodermia, typical hair dysplasia, and severe atopic features. The broad range of variable expression of this disease is well described and 20% of complications occur during the neonatal period such as hypernatremic dehydration, electrolyte imbalances, recurrent or severe infections, and failure to thrive. Mutation of the *SPINK5* gene has been identified as disease-causing in Netherton syndrome, but the pathophysiology still remains unclear. Almost all *SPINK5* mutations result in the absence of the serine-protease inhibitor LEKTI protein in both keratinocytes and lymphocytes. In this study, we report on a severe form of Netherton syndrome observed in three patients within a large inbred Rom family. All of them died in the first months of life despite early treatment. They were found to be homozygous for the c.1431-12G > A *SPINK5* gene mutation, which has not been associated with a lethal form of the disease thus far. This family illustrates the extreme phenotype of Netherton disease of neonatal onset. Molecular diagnosis allowed further genetic counseling and prenatal testing during other pregnancies.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Le syndrome de Netherton est une cause d'érythrodermie ichtyosiforme congénitale de transmission autosomique récessive secondaire à des mutations du gène *Sérine protease inhibitor Kazal-type 5 (SPINK5)*. Il existe une grande variabilité d'expression de la maladie avec un taux de complications néonatales de 20 %, potentiellement létales. Cette pathologie est due à l'absence de la protéine *lympho-epithelial Kazal-type related inhibitor (LEKTI)*, codée par *SPINK5* et dont la fonction est d'inhiber les sérine-protéases dans les kératinocytes et lymphocytes. Mais l'identification du gène *SPINK5* n'a pas permis d'élucider complètement le mécanisme physiopathologique et ne permet pas d'expliquer la variabilité de la maladie. Nous présentons une famille multiplex consanguine multi-générationnelle dans laquelle 3 cas de syndrome de Netherton néonataux létaux ont pu être observés. Les patients étaient porteurs d'une mutation homozygote c.1431-12G > A déjà décrite dans la littérature mais jamais impliquée dans une forme létale de la maladie. L'objectif de cet article est d'illustrer la gravité du tableau clinique néonatal dans le syndrome de Netherton qui peut être fatale malgré une prise en charge précoce dans une unité de soins intensifs. Le diagnostic moléculaire avait cependant permis de proposer un diagnostic prénatal et une interruption médiale de grossesse des fœtus atteints.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Introduction

Le syndrome de Netherton (SN) est une pathologie autosomique récessive définie par la triade : érythrodermie

* Auteur correspondant.
e-mail : yline.capri@yahoo.fr

ichtyosiforme, dysplasie des cheveux de type *trichorrhexis invaginata* et manifestations atopiques. Le pronostic est péjoratif avec un taux de mortalité élevé du fait des complications de l'atteinte cutanée [1]. Ce syndrome est la conséquence de la perte de fonction de la protéine *lympho-epithelial Kazal type related inhibitor* (LEKTI) [2,3] par mutation du gène *serine protease inhibitor Kazal type 5* (*SPINK5*), le rôle de cette protéine étant de participer au maintien de l'intégrité de la barrière cutanée et de l'immunité [4,5].

2. Patients

Les 3 cas décrits sont issus de couples différents appartenant à la communauté des gens du voyage, groupe ethnique à forte endogamie (fig. 1).

2.1. Cas n° 1

Cette petite fille était le 4^e enfant de parents apparentés sans antécédents personnels ou familiaux. Elle était née à 35 semaines d'aménorrhées (SA) et 4 j, pesait 1970 g (3^e percentile (P3)), mesurait 42 cm (P5) et son périmètre crânien (PC) était de 31 cm (P20). Elle avait développé une érythrodermie ichtyosiforme congénitale non-bulleuse (EICNB) associée à une cataracte nucléaire et une luxation de hanche bilatérale. L'affection dermatologique avait été améliorée transitoirement par l'administration d'acitrétine (Soriatane®), mais une chute des cheveux et une colonisation bactérienne cutanée avaient rapidement été observées. Elle présentait une hypophosphorémie et une hypoprotidémie qui étaient supplémentées mais les plus grosses difficultés étaient d'ordre nutritionnel avec une prise de poids moyenne de 62 g/semaine. Elle était restée hospitalisée de sa naissance à son décès survenu à 5 mois par arrêt cardio-respiratoire, deux jours après l'apparition d'une détresse respiratoire inexplicable, non améliorée par la ventilation mécanique.

La famille n'avait pas accepté l'autopsie et la cause du décès ainsi que le diagnostic n'avaient pas pu être précisés.

2.2. Cas n° 2

Ce petit garçon était né 10 ans après le cas n° 1 qui était sa cousine maternelle, ses parents n'étaient pas apparentés (fig. 1). Il était né à 37 SA et 5 jours, son poids de naissance était de 2400 g (P3), sa taille de 46 cm (P8) et son PC de 31 cm (P3). Il avait présenté d'emblée une EICNB isolée (sans cataracte ni autre malformation) traitée par des applications de vaseline stérile pluriquotidiennes et des bains antiseptiques avec une efficacité fluctuante. La chute précoce des cheveux avait abouti à une alopecie dès le 2^e mois de vie. Des colonisations bactériennes et des sepsis avaient été traités par antibiothérapie à large spectre ainsi qu'une infection aspergillaire. La protéine C-réactive (CRP) avait rapidement augmenté (maximum à 332,9 mg/l) et ne s'était jamais normalisée malgré l'antibiothérapie. Le dosage pondéral des immunoglobulines (Ig) montrait des IgG à 1,70 g/l (norme 3–13 g/l), des IgA et M normales et un taux d'IgE élevé à 680 kU/l (norme < 30 kU/l). Il avait présenté un épisode de déshydratation hypernatrémique (176 mM) traitée par réhydratation intraveineuse, ainsi qu'une hypophosphorémie, une hypoprotidémie (25 g/l) et des difficultés à prendre du poids (en moyenne 43,6 g/semaine). Il avait bénéficié d'une alimentation enrichie, hyperprotidique (jusqu'à 200 KCal/j et 3 g/kg par jour de protide) et des perfusions d'albumine ainsi qu'une supplémentation en phosphore. La stagnation pondérale était aggravée par une diarrhée exsudative obligeant le recours à une alimentation parentérale. Dès le 1^{er} mois de vie, on observait une anémie normocytaire arégénérative (hémoglobine à 6 g/l) attribuée au syndrome inflammatoire chronique et secondairement était apparue une thrombopénie (minimum à 6 G/l) associée à des troubles de la coagulation (temps de céphaline activé (TCA) = 2,3 ; taux de prothrombine

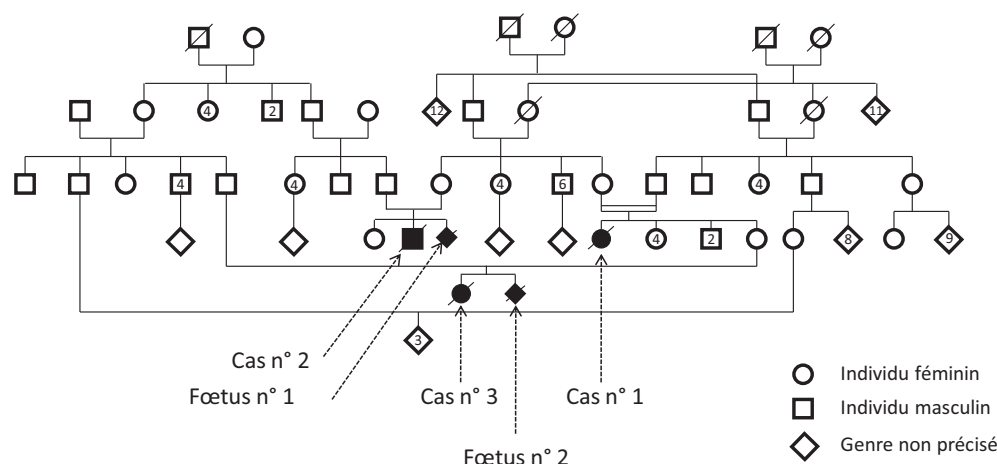


Figure 1. Arbre généalogique. Le cas n° 1 est né 10 ans plus tôt que les 2 suivants. Les cas n° 2 et 3 sont nés à 8 mois d'intervalle. Les fœtus n° 1 et 2 ont été interrompus avant 15 semaines d'aménorrhée. Les individus sains sont représentés en blanc, ceux atteints en noir, les chiffres correspondent à un nombre d'individu.

(TP) = 26 %, fibrinogène = 1 g/l et facteurs IIc, X et V respectivement à 25, 11 et 90 %). Le contexte de sepsis sévère avait fait évoquer une coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) en raison de D-dimères élevés (8290 µg/l). Ces désordres hématologiques avaient été traités par transfusions de globules rouges, de culots plaquettaires, d'aphérèse et de plasma frais congelé. La numération des leucocytes était normale en dehors de valeurs élevées mais inconstantes des polynucléaires éosinophiles (1,65 G/l). Malgré les soins intensifs, l'enfant était décédé à 3 mois de défaillance multiviscérale au cours d'un sepsis sévère et la famille n'avait pas accepté l'autopsie.

2.3. Cas n° 3

Ce dernier enfant, né 8 mois après le cas n° 2, était issu de parents non apparentés mais les deux membres du couple étaient apparentés au cas n° 2 (qui était le cousin germain de la mère et le cousin issu de germains du père) et la mère du cas n° 3 était également la sœur du cas n° 1) (fig. 1). Elle était née prématurément à 33 SA + 4 jours avec un poids de naissance de 1840 g (P10), une taille de 41,5 cm (P5) et un PC de 38,5 cm (P5). Sa présentation clinique et son évolution avaient été similaires à celles du cas n° 2. Elle avait présenté une EICNB (fig. 2) associée à une communication inter-ventriculaire (CIV) musculaire sans autre anomalie. Elle avait développé une alopécie avant l'âge de un mois, comprenant la perte des cils et sourcils et avait été colonisée par des bactéries responsables d'épisodes de sepsis. La CRP avait rapidement augmenté (maximum à 328,4 mg/l) malgré les mesures préventives (isolement protecteur, applications cutanées de vaseline stérile et bains antiseptiques) et une antibiothérapie précoce. Le taux d'IgG était bas (2,52 g/l), alors que celui d'IgE était élevé à 197 kU/l et le phénotypage des sous-populations lymphocytaires était normal. Elle avait reçu une perfusion d'immunoglobulines humaines normales (Tégéline® 0,8 g/kg) à 7 semaines de vie. Elle avait présenté une hypophosphorémie qui avait été supplémentée, une hypoprotidémie (30 g/l) et des difficultés à prendre du poids, malgré une alimentation précocement enrichie, hyperprotidique et des perfusions d'albumine. Comme le cas n° 2, elle avait souffert d'une diarrhée exsudative et avait présenté des anomalies hématologiques dès le 1^{er} mois de vie comprenant une anémie normocytaire arégénérative (hémoglobine à 6,8 g/l) et une thrombopénie (plaquettes à 31 G/l) sans trouble de la coagulation. La numération des leucocytes avait retrouvé une hyperéosinophilie (1,35 G/l). Malgré les soins intensifs, elle était décédée à 2 mois d'insuffisance respiratoire (œdèmes généralisés et ascite compressive) et possible candidose systémique. Comme pour les cas précédents, la pratique d'une autopsie n'avait pas été possible.

2.4. Histologie et analyses génétiques

L'analyse histologique des biopsies de peau des 2 premiers cas était évocatrice d'un SN, confirmé dans le cas n° 2 par



Figure 2. Cas n° 2 à la naissance. Aspect d'érythrodermie desquamative néonatale classique.

l'absence de protéine LEKTI en immuno-marquage à l'aide d'un anticorps polyclonal dirigé contre les domaines 6–7 de la protéine [6]. L'examen des cheveux du 3^e cas avait identifié, dès le 1^{er} mois de vie, de nombreux *trichorrhexis invaginata*. La mutation c.1431-12G > A du gène *SPINK5* avait été trouvée à l'état homozygote chez le cas n° 2 (après son décès), et le cas n° 3 (testé dès les premiers jours de vie). En absence de conservation de tissu du cas n° 1, il n'avait pas été génotypé. Ce diagnostic moléculaire avait permis de proposer aux membres de cette famille un dépistage des hétérozygotes et un diagnostic prénatal (DPN) pour les couples à risque. Ainsi, les fœtus n° 1 et 2 (fig. 1) avaient été génotypés à 11 SA à partir de cellules trophoblastiques ce qui avait permis de mettre en évidence qu'ils étaient atteints et une interruption de ces grossesses par aspiration avait été proposée.

3. Discussion

Devant une érythrodermie néonatale, l'établissement d'un diagnostic est le fruit d'une démarche systématique [7,8]. Pour les trois cas de cette famille, les prélèvements microbiologiques initialement stériles éliminaient une cause infectieuse et c'est l'histologie de la biopsie de peau du cas n° 2 qui avait permis d'évoquer un SN. À la naissance du cas n° 1, le SN n'avait pas encore été décrit, mais la consanguinité avait orienté vers une pathologie autosomique récessive. Depuis sa description, en 2000 [2], le SN est connu pour sa variabilité phénotypique inter- et intrafamiliale allant de la forme néonatale létale [9] à des formes modérées de l'enfant [10,11]. Classiquement, après la période néonatale, où le taux de mortalité peut atteindre 20 %, l'état cutané de ces enfants tend à s'améliorer et les risques de désordres hydro-électrolytiques sont moins importants [10]. Les 3 cas décrits dans cet article présentaient une EICNB classique et sont décédés malgré la mise en place de soins intensifs précoces. Cliniquement, ils réunissaient les éléments de la triade dès les

premières semaines de vie (EICNB, alopecie secondaire à l'anomalie capillaire, hyperIgE et hyper-éosinophilie témoignant de la prédisposition à l'atopie) ainsi que les signes associés (désordres hydro-électrolytiques, infections à répétition, difficulté de prise de poids et entéropathie). Cependant, quelques atypies sont à relever : le cas n° 1 présentait une cataracte nucléaire congénitale bilatérale qui n'a jamais été décrite en association avec le SN et devant la multitude de cause de cataracte congénitale (infectieuse, métabolique, génétique) [12], il est possible qu'il se soit agi d'une association fortuite. Il n'y avait pas d'antécédent de cataracte congénitale dans la famille et les cas n° 2 et 3 n'en étaient pas porteurs. De la même façon, la luxation congénitale de hanche du cas n° 1 et la CIV musculaire du cas n° 3 non retrouvées chez les 2 autres enfants, sont des malformations assez fréquentes probablement sans lien avec le SN. Les manifestations hématologiques des 2 derniers cas, étaient particulièrement marquées et précoces, mais n'étaient pas décrites chez le cas n° 1. Cette conséquence du SN néonatal sévère a déjà été rapportée chez un patient homozygote pour la mutation 153delT [9]. Par ailleurs les complications hématologiques des patients en état critique sont bien connues dans les services de soins intensifs [13], notamment en raison d'un syndrome inflammatoire, d'un sepsis sévère ou d'une CIVD. Il n'existe pas de traitement spécifique du SN et le traitement de l'érythrodermie est resté symptomatique avec l'application de vaseline et le maintien en incubateur pour éviter les déperditions hydriques et thermiques. Chez des enfants plus âgés, des essais de traitements locaux par tacrolimus ou pimecrolimus ont semblé montrer leur efficacité [14]. Quelques mois après le décès des cas n° 2 et 3, certains auteurs ont proposé un traitement par perfusions d'immunoglobulines humaines [5], cet essai portait sur 5 patients âgés de plus de 2 ans et il serait intéressant d'avoir une confirmation de l'efficacité chez des enfants plus jeunes. Le cas n° 3 avait reçu une perfusion d'immunoglobulines humaines mais il était décédé une semaine plus tard, ce qui suggère que ce traitement devrait peut-être débuter dès que le diagnostic est posé. Enfin, les récents essais de thérapie génique ex vivo ont permis de restaurer une partie de la fonction de la protéine LEKTI, mais l'application de ces recherches à l'homme n'est pas encore envisageable [15]. Dans ces 3 observations, les patients étaient décédés précocement à 5, 3 et 2 mois de vie. Dans le cas n° 1, la mort était survenue brutalement alors que l'enfant était hospitalisé pour une prise en charge nutritionnelle. Aucune cause infectieuse n'avait été retrouvée. Le cas n° 2 était décédé dans un contexte de choc septique avec un état cutané fortement dégradé et une CIVD qui n'avait pas pu être maîtrisée. Enfin, dans le cas n° 3, le diagnostic de SN étant connu, le traitement avait été précoce et d'emblée orienté (prévention de la déshydratation et des infections, apports caloriques et protidiques rapidement augmentés) mais, malgré ces mesures, la surinfection et l'hypoprotidémie avaient été inévitables. La CIV avait peut-être favorisé l'œdème et la

constitution d'une ascite compressive. Dans les 3 cas, l'autopsie n'ayant pas été autorisée, la cause des décès n'avait pas pu être plus précise. À notre connaissance, les seuls cas de SN létaux rapportés dans la littérature étaient des patients homozygotes pour la mutation 153delC (mutations fréquemment retrouvée dans la communauté turque) [9,10]. Les décès étaient secondaires à des infections sévères (candidose, choc septique) ou à des désordres métaboliques (déshydratation hypernatrémique, acidose métabolique). Dans notre expérience, bien que la prise en charge des patients ait échoué, l'identification de la mutation a permis la mise en place d'un DPN précoce pour les couples à risque. Les parents des cas n° 2 et 3 avaient pu en bénéficier et les fœtus atteints avaient été interrompus avant 15 SA par aspiration. Ce mode d'interruption n'avait pas permis de pratiquer d'examen fœtopathologique.

La mutation c.1431-12G > A a déjà été décrite dans la littérature au sein de 4 familles d'origines ethniques différentes [5,16] mais jamais dans une forme létale. Aucune étude d'haplotype n'a pu être réalisée pour déterminer si cette mutation pouvait résulter d'un effet fondateur, cependant, compte tenu de l'appartenance de la famille décrite dans cet article à une communauté à forte endogamie, il est probable que cette mutation provenait d'un ancêtre commun, même si l'enquête familiale n'a pas permis de mettre en évidence la consanguinité des cas n° 2 et 3. Comme la plupart des mutations de *SPINK5*, c.1431-12G > A à l'état homozygote entraîne une absence totale de protéine [6]. Cette variation de séquence dans l'intron 15 crée un site accepteur d'épissage entraînant l'ajout des 10 derniers nucléotides de l'intron 15 à l'exon 16, ce qui décale le cadre de lecture et fait apparaître un codon stop prématuré dans l'exon 16, qui correspond au domaine 7 de la protéine. Ce transcrit alternatif est probablement dégradé et ne produit pas de protéine car l'anticorps anti-LEKTI dirigé contre les domaines 6-7 ne met pas en évidence de protéine [10]. L'étude du transcrit sur fibroblaste n'a malheureusement pas été possible. Parmi les 4 familles porteuses de cette mutation, une seule présentait 2 enfants homozygotes. Les auteurs précisait que les parents, originaires de Bosnie, n'étaient pas apparentés mais ils ne décrivaient pas la forme clinique des patients [16]. Dans les 3 autres familles, l'enfant était hétérozygote composite. L'un des parents transmetteurs de la mutation était autrichien, mais la forme de SN de l'enfant n'était pas décrite [16]. Dans les deux autres cas, l'origine ethnique n'était pas précisée, l'un des enfants était une fillette âgée de 6 mois porteuse d'une forme sévère alors que l'autre était un garçon de 9 ans qui présentait une forme plus modérée [5].

4. Conclusion

L'étude d'une famille multiplex consanguine présentant 3 cas de SN létal a permis d'identifier la mutation c.1431-12G > A du

gène *SPINK5*. La perte d'expression de la protéine LEKTI qui en découle ne suffit pas à expliquer l'extrême sévérité de la maladie dans cette famille où les 3 enfants sont décédés, de différentes complications, malgré une prise en charge en soins intensifs. Dans un cas, la connaissance du diagnostic avait permis une prise en charge plus précoce mais certaines complications ont été inévitables. Ces 3 cas illustrent la particulière gravité du SN qui, en l'absence de traitements plus efficaces, peut donner lieu à un DNP grâce au diagnostic moléculaire, et une interruption médicale de grossesse en cas de récurrence.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] 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 first case of prenatal diagnosis. *J Invest Dermatol* 2001;117:179–87.
- [2] Chavanas S, Bodemer C, Rochat A, et al. Mutations in *SPINK5*, encoding a serine protease inhibitor, cause Netherton syndrome. *Nat Genet* 2000;25:141–2.
- [3] Chavanas S, Garner C, Bodemer C, 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.
- [4] Descargues P, Deraison C, Bonnart C, et al. Syndrome de Netherton : un modèle d'étude de la régulation de la desquamation. *Med Sci (Paris)* 2005;21:457–8.
- [5] Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, et al. Comel-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:536–43.
- [6] Bitoun E, Micheloni A, Lamant L, et al. LEKTI proteolytic processing in human primary keratinocytes, tissue distribution and defective expression in Netherton syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;12:2417–30.
- [7] Pruszkowski A, Bodemer C, Fraïtag S, et al. Neonatal and infantile erythrodermas: a retrospective study of 51 patients. *Arch Dermatol* 2000;136:875–80.
- [8] Leclerc-Mercier S, Bodemer C, Bourdon-Lanoy E, et al. Early skin biopsy is helpful for the diagnosis and management of neonatal and infantile erythrodermas. *J Cutan Pathol* 2010;37:249–55.
- [9] Muller FB, Hausser I, Berg D, et al. Genetic analysis of a severe case of Netherton syndrome and application for prenatal testing. *Br J Dermatol* 2002;146:495–9.
- [10] Bitoun E, Chavanas S, Irvine AD, et al. Netherton syndrome: disease expression and spectrum of *SPINK5* mutations in 21 families. *J Invest Dermatol* 2002;118:352–61.
- [11] Komatsu N, Saijoh K, Jayakumar A, et al. Correlation between *SPINK5* gene mutations and clinical manifestations in Netherton syndrome patients. *J Invest Dermatol* 2008;128:1148–59.
- [12] Roche O, Beby F, Orssaud C, et al. La cataracte congénitale : revue générale. *J Fr Ophtalmol* 2006;29:443–55.
- [13] Drews RE. Critical issues in hematology: anemia, thrombocytopenia, coagulopathy, and blood product transfusions in critically ill patients. *Clin Chest Med* 2003;24:607–22.
- [14] Saif GB, Al-Khenaizan S. Netherton syndrome: successful use of topical tacrolimus and pimecrolimus in four siblings. *Int J Dermatol* 2007;46:290–4.
- [15] Di WL, Larcher F, Semenova E, et al. Ex-vivo gene therapy restores LEKTI activity and corrects the architecture of Netherton syndrome-derived skin grafts. *Mol Ther* 2010 [Epub ahead of print, doi:10.1038].
- [16] Raghunath M, Tontsidou L, Oji V, et al. *SPINK5* and Netherton syndrome: novel mutations, demonstration of missing LEKTI, and differential expression of transglutaminases. *J Invest Dermatol* 2004;123:474–83.