

<https://doi.org/10.25557/2073-7998.2025.06.33-36>

Синдром Нетертона: междисциплинарное наблюдение дерматологов, иммунологов и генетиков

Бобрешова А.М.¹, Бурлаков В.И.², Родина Ю.А.², Ленина О.Р.¹, Фадеева М.С.², Першин Д.Е.², Селезнева О.С.³, Мухина А.А.^{1,2}, Панкратова С.А.¹, Зинченко Р.А.¹, Щербина А.Ю.², Марахонов А.В.¹

1 – ФГБУ Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова
115522, г. Москва, Россия, ул. Москворечье, д. 1

2 – ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева
Минздрава России
117198, г. Москва, Россия, ул. Саморы Машела, д. 1

3 – ГБУ РО Областная детская клиническая больница
344015, г. Ростов-на-Дону, Россия, ул. Стрелковой Дивизии, д. 14

Синдром Нетертона (CH, OMIM #256500) – редкий синдром с аутосомно-рецессивным типом наследования, клиническая картина которого характеризуется генерализованной эритродермией, паракератозом, trichorrhexis invaginata или «бамбуковыми волосами», атопическими проявлениями и дефектом иммунитета с нарушением антителообразования. У пациентов с СН прослеживаются корреляции между генотипом и фенотипом: варианты, расположенные ближе к 5'-нетранслируемой области гена, чаще связаны с развитием более тяжелых фенотипов, а варианты, расположенные ближе к 3'-концу гена, ассоциированы с более мягким течением. В литературе не описаны пациенты с СН с биаллельными вариантами в экзонах 29-33, что наводит на мысль о возможно неизвестном компенсаторном механизме. Настоящее исследование посвящено описанию пациента с дерматологическими и иммунологическими проявлениями, у которого выявлен ранее не описанный вариант в экзоне 23 гена *SPINK5* в гомозиготном состоянии, предполагающем относительно легкое течение заболевания. Данный клинический случай еще раз подчеркивает необходимость междисциплинарного подхода в ведении пациентов с СН и демонстрирует необходимость дальнейшего изучения заболевания для уточнения патогенеза и возможных терапевтических подходов.

Ключевые слова: синдром Нетертона, врожденный ихтиоз, гиперэозинофилия, иммунодефицит.

Для цитирования: Бобрешова А.М., Бурлаков В.И., Родина Ю.А., Ленина О.Р., Фадеева М.С., Першин Д.Е., Селезнева О.С., Мухина А.А., Панкратова С.А., Зинченко Р.А., Щербина А.Ю., Марахонов А.В. Синдром Нетертона: междисциплинарное наблюдение дерматологов, иммунологов и генетиков. *Медицинская генетика* 2025; 24(6): 33-36.

Автор для корреспонденции: Бобрешова А.М.; e-mail: lyusya.bobreshova@gmail.com

Финансирование. Исследование было проведено при поддержке государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 10.06.2025

Принята: 30.06.2025

Netherton syndrome: interdisciplinary approach by dermatologists, immunologists and geneticists

Bobreshova A.M.¹, Burlakov V.I.², Rodina Yu.A.², Lenina O.R.¹, Fadeeva M.S.², Pershin D.E.², Selezneva O.S.³, Mukhina A.A.^{1,2}, Pankratova S.A.¹, Zinchenko R.A.¹, Shcherbina A.², Marakhonov A.V.¹

1 – Research Centre for Medical Genetics
1, Moskvorechie st., Moscow, 115522, Russian Federation

2 – Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
1, Samory Mashela st., Moscow, 117997, Russian Federation

3 – Regional Children's Clinical Hospital
14, Strelkovoy divizii st., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation

Netherton syndrome (OMIM #256500) is a rare autosomal recessive syndrome, characterized by erythroderma, parakeratosis, trichorrhexis invaginate, also known like «bamboo hairs», immunodeficiency, atopic manifestations and hypereosinophilia. Correlations between genotype and phenotype have been observed in patients with Netherton syndrome: variants located closer to the 5' -untranslated region of the gene are associated with more severe phenotypes, while variants closer to the 3' -end of the gene are linked to milder phenotype. No patients with biallelic variants in exons 29-33 have been described in the literature, suggesting a possible unknown compensatory mechanism. This study presents a case of a patient with dermatological and immunological manifestations, harboring a previously unreported homozygous variant in exon 23 of the *SPINK5* gene, which may be associated with a relatively mild disease.

This clinical case underscores the need for a multidisciplinary approach in managing Netherton syndrome patients and the need for further studies to better understand the pathogenesis of the disease and explore potential therapeutic strategies.

Keywords: Netherton syndrome, congenital ichthyosis, hypereosinophilia, immunodeficiency.

For citation: Bobreshova A.M., Burlakov V.I., Rodina Yu.A., Lenina O.R., Fadeeva M.S., Pershin D.E., Selezneva O.S., Mukhina A.A., Pankratova S.A., Zinchenko R.A., Shcherbina A., Marakhonov A.V. Netherton syndrome: interdisciplinary approach by dermatologists, immunologists and geneticists. *Medical genetics [Medicinskaya genetika]*. 2025; 24(6): 33-36. (In Russ.)

Corresponding author: Bobreshova A.M.; **e-mail:** lyusya.bobreshova@gmail.com

Funding. The study was carried out with the support of the state assignment of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation.

Conflict of Interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 10.06.2025

Accepted: 30.06.2025

Введение

Синдром Нетертона (OMIM #256500) (СН) представляет собой редкий синдром, наследующийся по аутосомно-рецессивному типу, обусловленный биаллельными вариантами в гене *SPINK5* [1]. Клиническая картина СН складывается из множества разнообразных проявлений, что усложняет его диагностику и требует междисциплинарного подхода аллергологов-иммунологов, дерматологов и генетиков. Отличительными чертами являются генерализованная эритродермия, врожденный пластинчатый ихтиоз и различные проявления атопии: повышение уровня IgE, экзема, астма, аллергический ринит, ангионевротический отек и т.п. [2]. Одной из наиболее интересных и характерных особенностей синдрома Нетертона является наличие trichorrhexis invaginata, также известной как «бамбуковые волосы». Также иногда наблюдается задержка как физического, так и психомоторного развития [3].

В литературе приводятся данные о наличии гено-фенотипических корреляций у пациентов с СН. На основе опубликованных обзоров Constantina A. S. с соавт. показали, что пациенты с вариантами, расположенными ближе к 5'-нетранслируемой области (5'НТО), имеют более тяжелую клиническую картину, в то время как у пробандов с вариантами, расположенными ближе к 3'-НТО, отмечаются более мягкие проявления [4]. Ещё одной особенностью является распределение вариантов в гене: в литературе не описаны пациенты с гомозиготными или компаунд-гетерозиготными вариантами в экзонах 29-33 и минимальными клиническими критериями СН [4].

Цель: представление клинической картины пробанда с ранее не описанным вариантом NM_006846.3(*SPINK5*):c.2116G>T в гомозиготном состоянии.

Материалы и методы

Клинический осмотр пробанда был проведен сотрудниками отделения иммунологии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и сотрудниками научно-консультативного отдела ФГБНУ МГНЦ, получено добровольное информированное согласие. Диагноз *первичное иммунодефицитное состояние, комбинированный вариант – синдром Нетертона* был поставлен на основании молекулярно-генетического и иммунологического обследования и данных клинического осмотра.

Измерение уровня TREC и KREC проводилось набором Eonix™ SCID-SMA kit на приборе Applied Biosystems QuantStudio Dx instrument согласно описанному ранее протоколу [5].

Выполнено полногеномное секвенирование на генетическом анализаторе DNBSEQ-T7 методом парно-концевого прочтения (2×150 п.н.). Для пробоподготовки была использована методика PCR-free с ферментативной фрагментацией (MGI). Среднее покрытие составило ×34, обработка данных была выполнена при помощи сервиса для биоинформатического анализа данных «NGSData». Для оценки выявленных вариантов были использованы различные базы данных, такие как The Genome Aggregation Database v3.1.2, OMIM, HGMD® Professional версия 2022.1.

Выполнена оценка стимулированной внутриклеточной экспрессии IL17A методом проточной цитометрии, а также определено процентное и абсолютное количество CD4+ Т-лимфоцитов с фенотипом CD183-CD194+CD196+CCR10- (Т хелперы 17 типа).

Результаты

Пациентка О., 9 лет, рожденная от близкородственного брака, 4 беременности. Семейный анамнез отяго-

щен, первый ребенок в семье умер в возрасте 54 дней (врожденный ихтиоз). При рождении имела нормальный рост и вес, была госпитализирована в первые сутки жизни в стационар с диагнозом *сепсис, вызванный Klebsiella pneumoniae, правосторонняя пневмония, энтероколит, эпидермолиз Лейкаро-Муссо, Риттера*.

Пациентка больна с рождения, проходила лечение по месту жительства без эффекта. При осмотре отмечаются выраженные проявления ихтиозиформных изменений: тотально гиперемизированные кожные покровы без признаков инфекции, сухие, шелушение и трещины в области уголков рта, губ, кистей рук и стоп (рис. 1).

В общем анализе крови у пробанда заметна выраженная эозинофилия ($1,83 \times 10^3$ кл/мкл, норма до $0,5 \times 10^3$ кл/мкл). По данным иммунофенотипирования (ИФТ) значимых отклонений в клеточных популяциях лимфоцитов не выявлено. Процентное и абсолютное количество Т-хелперов 17 типа оказалось

в пределах возрастной нормы: 3,3% среди CD4+ клеток ($N=1,1-5,8\%$) и $0,042 \times 10^6$ /мл ($N=0,008-0,07$); стимулированная экспрессия IL17A составила 1,52% среди популяции CD4+CD45RO+ ($N=1-5\%$).

Так же выполнено определение уровней TREC и KREC в образцах из сухих пятен крови, концентрация TREC в образце находится несколько выше референсных значений (178 копий/100 000 клеток, $N > 100$ копий/100 000 клеток).

Для уточнения диагноза проведено полногеномное секвенирование, по результатам которого был выявлен ранее не описанный вариант в гене *SPINK5* NM_006846.3:c.2116G>T в гомозиготном состоянии, приводящий к образованию кодона преждевременной терминации трансляции (p.Glu706*).

На данный момент пробанд наблюдается в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева и получает регулярную заместительную терапию человеческим иммуноглобулином подкожно и секукинумаб 150 мг 1 раз в неделю.



Рис. 1. Фенотип пробанда в возрасте 9 лет.

Fig. 1. Phenotype of the proband at the age of 9 years.

Обсуждение

СН — редкий наследственный синдром, частота которого оценивается в 1 на 200 000 новорожденных [6]. Классическая клиническая картина синдрома включает в себя атопические проявления, врожденный пластинчатый ихтиоз и эритродермию разной степени тяжести. Фенотип пробанда вписывается в клиническую картину синдрома, однако характерный признак, известный как «бамбуковые волосы», во время осмотра не выявлен.

Среди пациентов, описанных в литературе, преобладающая часть имеет гиперэозинофильный синдром и атопию [4]. Согласно данным ИФТ пациентов с СН из финской популяции, наблюдаются незначительные изменения в соотношении отдельных субпопуляций В- и Т-клеток [7], что соответствует нормальным значениям ИФТ и пограничному уровню TREC у нашего пациента.

У пробанда был обнаружен ранее не описанный вариант в экзоне 23 гена *SPINK5* в гомозиготном состоянии. Вариант приводит к образованию преждевременного терминирующего кодона и не зарегистрирован в контрольной выборке Genome Aggregation Database (gnomAD v3.1.2) [8]. Согласно критериям ACMG этот вариант является вероятно патогенным с уровнями значимости PM2, PVS1. Важно отметить, что распределение патогенных вариантов в гене имеет неравномерный характер: в литературе не описаны пациенты с клиникой СН и биаллельными вариантами в экзонах 29–33, сходные результаты описаны для ряда других генов, в частности *EXT2*, где патогенные варианты распределяются в экзонах 1–8 и не описаны во второй половине гена [9]. Подобное распределение нуждается в дальнейшем изучении и наталкивает на мысль о возможном существовании неизвестного механизма возможного избегания нонсенс-опосредованной деградации транскриптов, что может приводить к отсутствию патогенного эффекта вариантов ближе к 3'-концу некоторых генов.

СН является потенциально жизнеугрожающим состоянием, которое требует обязательной консультации

и наблюдения врачами аллергологами-иммунологами. Иммунолог помогает оценить состояние иммунитета, подобрать терапию для предотвращения осложнений и улучшения качества жизни пациента. Регулярное наблюдение позволяет своевременно корректировать лечение и контролировать течение заболевания.

Выводы

СН является значительным вызовом как для медицинских работников, так и для самих пациентов и их семей. Данный синдром демонстрирует сложность и уникальность редких генетических заболеваний и подчеркивает важность междисциплинарного подхода. Подробное изучение генетических основ, клинических проявлений и последствий СН улучшит понимание и управление этим состоянием, открывая новые возможности для исследования и потенциального вмешательства.

Литература/References

1. <https://omim.org/entry/256500> (available online 18.02.2025)
2. Renner E.D., Hartl D., Rylaarsdam S., et al. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency [published correction appears in J Allergy Clin Immunol. 2009 Dec;124(6):1318]. J Allergy Clin Immunol. 2009;124(3):536–543.
3. Krafchik B.R. What syndrome is this? Netherton syndrome. Pediatr Dermatol. 1992;9(2):157–160.
4. Sarri C.A., Roussaki-Schulze A., Vasilopoulos Y., et al. Netherton Syndrome: A Genotype-Phenotype Review. Mol Diagn Ther. 2017;21(2):137–152.
5. Marakhonov A.V., Efimova I.Y., Mukhina A.A., et al. Newborn Screening for Severe T and B Cell Lymphopenia Using TREC/KREC Detection: A Large-Scale Pilot Study of 202,908 Newborns. J Clin Immunol. 2024;44(4):93
6. <https://www.orpha.net/en/disease/detail/634> (available online 18.02.2025)
7. Eränkõ E., Ilander M., Tuomiranta M., et al. Immune cell phenotype and functional defects in Netherton syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2018;13(1):213.
8. https://gnomad.broadinstitute.org/gene/ENSG00000133710?dataset=gnomad_r3 (available online 18.02.25)
9. Borovikov A., Galeeva N., Marakhonov A.V., et al. The Missing Piece of the Puzzle: Unveiling the Role of PTPN11 Gene in Multiple Osteochondromas in a Large Cohort Study, Hum. Mut., 2024, 8849348, 2024.