doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2307056

多学科诊疗专栏

新生儿Netherton综合征1例

朱燕　蒋思远　张蓉　曹云　张淑莲

（国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院新生儿科，上海　201102）

［摘要］患儿，男，6 d，因生后呼吸困难伴全身脱屑样皮疹入院。患儿主要表现为生后红斑伴脱屑样皮疹、呼吸衰竭、反复感染、慢性腹泻、高渗性脱水、生长发育迟缓，予抗感染、静脉注射免疫球蛋白、皮肤护理等综合治疗后皮疹好转，但仍存在反复感染。二代测序检测示患儿存在*SPINK5*基因纯合变异，系Netherton综合征的致病变异。家属放弃治疗，患儿出院后于2月龄时死亡。该文报道1例新生儿期起病的*SPINK5*基因变异所致的Netherton综合征病例，以及对该疾病的多学科诊疗。　［中国当代儿科杂志，2024，26（1）：103-106］

［关键词］Netherton综合征；*SPINK5*基因；皮疹；反复感染；高渗性脱水；新生儿

A case of neonatal Netherton syndrome

ZHU Yan, JIANG Si-Yuan, ZHANG Rong, CAO Yun, ZHANG Shu-Lian. Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University/National Children's Medical Center, Shanghai 201102, China (Zhang S-L, Email: zhangshulian@fudan.edu.cn)

Abstract: A male infant, aged 6 days, was admitted to the hospital due to respiratory distress and systemic desquamative rash after birth. The infant presented with erythema and desquamative rash, respiratory failure, recurrent infections, chronic diarrhea, hypernatremic dehydration, and growth retardation. Comprehensive treatment, including anti-infection therapy, intravenous immunoglobulin administration, and skin care, resulted in improvement of the rash, but recurrent infections persisted. Second-generation sequencing revealed a homozygous mutation in the *SPINK5* gene, consistent with the pathogenic variation of Netherton syndrome. The family opted for palliative care, and the infant died at the age of 2 months after discharge. This report documents a case of Netherton syndrome caused by the *SPINK5* gene mutation in the neonatal period, and highlights multidisciplinary diagnosis and therapy for this condition.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2024, 26(1): 103-106]

Key words: Netherton syndrome; *SPINK5* gene; Rash; Recurrent infection; Hypertonic dehydration; Neonate

1　前言

Netherton综合征（Netherton syndrome, NS），又称迂回线状鱼鳞病，是一种罕见的常染色体隐性遗传病，*SPINK5*基因是其致病基因[1]。*SPINK5*基因变异导致表皮角质包膜终末分化异常及脂质代谢异常，研究报道的144个患病家族中，约有80种突变类型[2]。NS在1958年由Netherton[3]首次报道，在活产新生儿中的发病率约为1/200 000，病变主要累及皮肤、毛发和免疫系统，具有三大临床特征：先天鱼鳞病样红皮病、竹节样毛发、特应性体质。重症感染和高渗性失水是患儿死亡的主要原因。

2　病例介绍

现病史：患儿，男，生后6 d，因生后呼吸困难伴全身脱屑样皮疹6 d转入我院。患儿系第2胎第1产，胎龄37^{+1}周，出生体重2 830 g，因“胎膜早破11 h”剖宫产娩出，羊水、脐带、胎盘未见异常。生后1 min及5 min Apgar评分均9分，体格检查见全身散在红色皮疹伴脱屑。生后数分钟出现

［收稿日期］2023-07-17；［接受日期］2023-11-23

［作者简介］朱燕，女，博士，主治医师。

［通信作者］张淑莲，女，副主任医师。Email：zhangshulian@fudan.edu.cn。

气促、呻吟、吸气三凹征阳性，立即予气管插管、有创机械通气、抗感染等治疗。患儿皮肤相继出现红斑、融合成片，伴有明显渗出和结痂，予硝酸咪康唑乳膏、金霉素眼膏、皮肤屏障保护剂等护理皮肤。生后 6 d，因无法撤离有创机械通气、皮肤状态无好转，转入我科。患儿父母非近亲结婚，父亲身体健康，母亲有妊娠糖尿病，饮食控制血糖正常；否认家族遗传性疾病或相关皮肤疾病史。既往第 1 胎系意外怀孕人工流产。

入院体格检查：患儿机械通气下，体温 36.6℃，心率 110 次/min，呼吸 75 次/min，血压 76/52 mmHg，体重 2 690 g。全身皮肤轻度黄染，散在红斑伴脱屑，见图 1。双肺送气音对称，可闻及痰鸣音。心律齐，心音有力，可闻及Ⅱ级收缩期杂音。腹软，肝脾肋下未扪及，肠鸣音正常，四肢肌力、肌张力正常。

辅助检查：C 反应蛋白 48 mg/L（参考值：<8 mg/L），血红蛋白 97 g/L（参考值：99~196 g/L），嗜酸性粒细胞百分比 25%（参考值：0.8%~11%），血清钠 167 mmol/L（参考值：135~150 mmol/L），IgE 83 KU/L（参考值：<100 KU/L）。胸部 X 线片提示肺炎、局部实变。痰培养检出肺炎克雷伯菌。纤维支气管镜检查示支气管黏膜炎性改变，右下肺叶基底节段气管中度软化。血培养、尿培养、宫内感染、免疫功能、血和尿串联质谱、心脏超声、头颅磁共振成像检查等均未见异常。二代测序检测出 *SPINK5* 基因存在纯合突变 c.2260A>T(p.Lys754X)（NM_006846）。该突变导致其编码的上皮鳞状表型相关抑制子（lympho-epithelial kazal-typerelated inhibitor, LEKTI）结构发生改变（图 2）。

图 1　患儿入院时皮疹形态　全身散在红斑伴脱屑，手部可见手套样表皮剥脱。

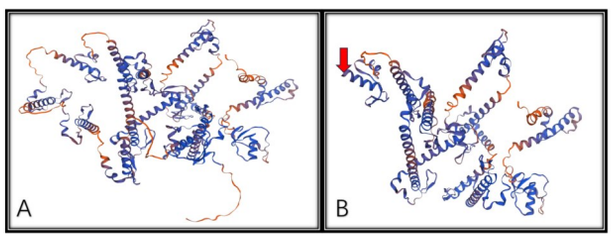

图 2　患儿基因变异后的蛋白结构预测　A：正常 LEKTI 蛋白结构；B：瑞士模型（swissmodel.expasy.org）预测本例患儿基因变异后蛋白结构，红色箭头为肽链提前终止端。

3　多学科诊疗

3.1　新生儿重症监护病房初诊

该患儿以呼吸困难、全身脱屑样皮疹为主要表现入院。呼吸衰竭及皮肤病变是否能用“一元论”来解释，还是两个独立的疾病表现？全身重症感染、免疫缺陷类疾病、代谢性疾病等都可能导致患儿出现多脏器功能受损。结合患儿发病时间早、病情重、多脏器受累、炎症指标高等，考虑新生儿重症感染、新生儿葡萄球菌烫伤样综合征（staphylococcal scalded skin syndrome, SSSS）可能性大。治疗上在抗感染、呼吸支持的同时积极寻找相关病原学及潜在病因。

3.2　呼吸科会诊

患儿生后呼吸困难，入院胸部 X 线片提示肺炎伴右肺不张，痰培养检出肺炎克雷伯菌，考虑肺部严重感染引起呼吸衰竭，根据药敏试验结果抗感染治疗。然而抗感染治疗效果欠佳，右肺仍有局灶实变不张，行支气管镜检查及肺泡灌洗术，术中发现右下叶基底段气管软化、右下叶基底段开口处黏膜溃疡。肺泡灌洗后继续抗感染治疗，胸部 X 线片好转，肺实变不张消失，呼吸好转，逐步撤离呼吸机并停氧。

3.3　皮肤科会诊

患儿疾病早期炎症指标升高、皮肤红斑伴脱屑，考虑新生儿 SSSS，需抗感染的同时予以皮肤护理。患儿表现为周期性脱皮、躯干离心性脱皮、手足呈典型手套袜套样表皮剥脱，伴头皮脂溢性皮炎，给予乳膏基质（脱屑处）、尿素护肤，调整环境温度、湿度，植物油溶解脂溢斑块及黄色结痂，治疗后皮肤状态曾有短暂改善，但皮疹、脱

屑仍有反复，且未出现过水疱和大疱性皮损。皮疹与血象中炎症指标相关，皮疹越严重，C反应蛋白及嗜酸性粒细胞越高。再次评估后考虑患儿为先天性鱼鳞病伴有婴儿湿疹，建议完善皮肤病相关基因检测，最终二代测序检出*SPINK5*基因存在纯合突变，明确诊断为新生儿NS。该病为常染色体隐性遗传鱼鳞病，临床有三大特征：先天性鱼鳞病样红皮病、竹节样毛发（通常发生在1岁后，光镜下明确）、特应性体质（荨麻疹、哮喘、血管性水肿、特应性皮炎、花粉症、嗜酸性粒细胞增多症、高血IgE水平等）。这三项体征临床上一般不同时出现，其中最具特征的是迂回线状皮损，与该患儿临床高度符合。新生儿NS并无特效治疗手段，对症支持治疗为主[4]。局部皮肤护理是该类疾病的一线治疗，包括润滑、减轻角化过度、抗炎和抗增殖，降低感染风险[5]。全身性治疗包括维持水电解质平衡、补充营养物质、抗感染、免疫支持、免疫调节类药物的使用（生物制剂抗白细胞介素-17、抗IgE、抗肿瘤坏死因子、抗白细胞介素-4）、噬菌体疗法、基因治疗等。静脉注射免疫球蛋白的定期使用，能改善免疫降低感染风险[6]。另外对于大月龄患儿，单抗类药物的使用能降低皮肤中胸腺基质淋巴细胞生成素、白细胞介素-6和白细胞介素-8的表达，并能显著延长皮肤病变的改善时间，但其安全及有效性有待进一步研究[7]。

3.4 营养科会诊

患儿入院后普通配方奶足量喂养下体重下降，并出现慢性腹泻、嗜酸性粒细胞升高，考虑存在因过敏导致的营养吸收障碍，故调整为深度水解蛋白配方奶喂养。同时患儿存在因皮损而导致的脱水、电解质紊乱、蛋白丢失过多等，调整总液量至每天165 mL/kg、热卡110 kcal/kg（按出生体重计算）及增加蛋白补充，补充锌及维生素B。保证患儿基础代谢、体格增长的同时，促进患儿皮肤生长及修复。每日监测体重，记录尿量、排便等情况，及时调整液体、电解质、热卡的摄入。

3.5 分子诊断中心会诊

新生儿疑难危重症中基因遗传病占比不可忽视。我院二代测序包含最常见的数千种新生儿基因遗传疾病，可帮助临床快速诊断、精准治疗、评估预后。新生儿特应性皮炎若出现以下特点时，需尽早完善基因相关皮肤病的检测：（1）全身广泛及早发的皮疹；（2）反复难治性感染（真菌、疱疹病毒等）；（3）骨骼、结缔组织、面部、毛发异常；（4）慢性反复腹泻、内分泌疾病等[8]。本例患儿起病早，全身广泛皮疹，伴有难以控制的肺部、皮肤感染、慢性腹泻等情况，符合基因相关皮肤病的预测。相比新生儿皮肤活检，基因检测创伤性小，亦能发现疾病遗传模式。本例患儿通过二代测序检测出*SPINK5*基因纯合突变：c.2260A>T(p.Lys754X)。该位点在人类基因突变数据库中报道6篇，为明确的致病变异位点，赖氨酸突变为终止密码子，导致*SPINK5*基因编码的LEKTI蛋白截断性表达，表型为NS。LEKTI缺乏导致表皮角质包膜终末分化异常及脂质代谢异常，角质层屏障形成障碍，临床表现为鳞屑、表皮剥脱，屏障的损伤又引起过敏原和微生物的渗透。*SPINK5*基因共有33个外显子，突变发生位置越靠近上游，LEKTI蛋白表达越少，表型越重[2]。本例患儿基因突变在第24外显子，建议父母完成基因验证，如致病变异来自父母，再次怀孕时运用辅助生殖技术，胚胎植入前进行基因检测，有效避免患病新生儿的出生[9]。

3.6 新生儿重症监护病房诊疗总结

患儿以呼吸困难、脱屑样皮疹入院，体格检查示全身红斑伴脱屑，血炎症指标高，胸部X线片提示肺炎伴肺不张，首先考虑重症感染、新生儿SSSS可能。皮肤护理同时予以抗感染、肺泡灌洗、静脉注射免疫球蛋白，呼吸困难改善后停止呼吸支持，但皮疹无明显好转。结合患儿治疗过程中鱼鳞病样皮疹，反复炎症指标、嗜酸性粒细胞高，高渗性脱水，慢性腹泻，体重下降等表型，符合基因相关皮肤病预测，最终二代测序确诊患儿为NS。新生儿期起病的皮疹鉴别诊断思路见图3。

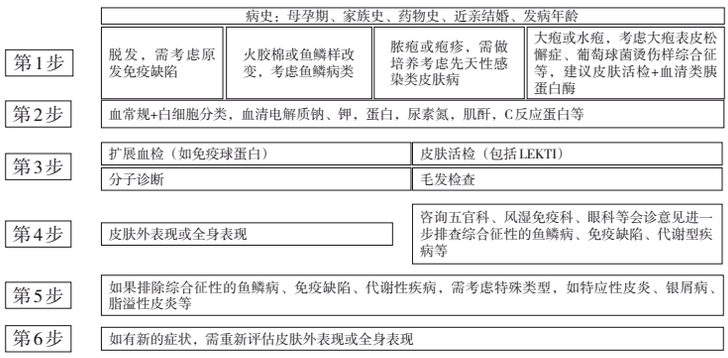

图3　新生儿皮疹的诊断步骤

4　治疗经过及转归

患儿入院时考虑重症感染、新生儿SSSS，予抗感染、静脉注射免疫球蛋白、皮肤护理及对症支持等综合治疗；治疗过程中患儿出现体重下降、慢性腹泻、高渗性脱水，调整为深度水解蛋白配方奶喂养，增加能量、蛋白及液体摄入，补充微量元素及维生素，保证基础代谢、体格增长，同时促进患儿皮肤生长及修复。二代测序检测明确诊断患儿为NS。患儿生后2个月因家长个人意愿，自动出院且拒绝进一步皮肤组织活检及遗传咨询，父母的基因验证未能完成。患儿出院体重2.32 kg，未吸氧，呼吸平稳，全身皮肤仍有红疹脱屑。后续联系家属，告知出院后短期内患儿死亡。

5　小结

*SPINK5*基因纯合突变所致的新生儿NS在新生儿的高危问题主要有：皮肤损害引起的低体温、不显性失水、高渗性脱水、严重感染、生长发育迟缓，其中严重感染和高渗性脱水是患儿死亡的主要原因。NS的治疗以对症为主，局部皮肤护理为一线，全身治疗为辅。传统治疗对本例患儿效果不佳。

作者贡献声明：朱燕负责撰写文章、病例采集与分析；蒋思远、张蓉、曹云负责病例分析指导；张淑莲负责文章指导与修改。

志谢：感谢复旦大学附属儿科医院皮肤科、遗传分子诊断中心、呼吸科、营养科的同事们。

利益冲突声明：所有作者声明无利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Komatsu N, Saijoh K, Jayakumar A, et al. Correlation between *SPINK5* gene mutations and clinical manifestations in Netherton syndrome patients[J]. J Invest Dermatol, 2008, 128(5): 1148-1159. PMID: 17989726. DOI: 10.1038/sj.jid.5701153.

[2] Sarri CA, Roussaki-Schulze A, Vasilopoulos Y, et al. Netherton syndrome: a genotype-phenotype review[J]. Mol Diagn Ther, 2017, 21(2): 137-152. PMID: 27905021. DOI: 10.1007 /s40291-016-0243-y.

[3] Netherton EW. A unique case of trichorrhexis nodosa; bamboo hairs[J]. AMA Arch Derm, 1958, 78(4): 483-487. PMID: 13582191. DOI: 10.1001/archderm.1958.01560100059009.

[4] Barbati F, Giovannini M, Oranges T, et al. Netherton syndrome in children: management and future perspectives[J]. Front Pediatr, 2021, 9: 645259. PMID: 34041207. PMCID: PMC 8141839. DOI: 10.3389/fped.2021.645259.

[5] Mazereeuw-Hautier J, Vahlquist A, Traupe H, et al. Management of congenital ichthyoses: European guidelines of care, part one[J]. Br J Dermatol, 2019, 180(2): 272-281. PMID: 30216406. DOI: 10.1111/bjd.17203.

[6] Renner ED, Hartl D, Rylaarsdam S, et al. Comèl-Netherton syndrome defined as primary immunodeficiency[J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124(3): 536-543. PMID: 19683336 PMCID: PMC3685174. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.06.009.

[7] Luchsinger I, Knöpfel N, Theiler M, et al. Secukinumab therapy for Netherton syndrome[J]. JAMA Dermatol, 2020, 156(8): 907-911. PMID: 32459284. PMCID: PMC7254452. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.1019.

[8] Pan C, Zhao A, Li M. Atopic dermatitis-like genodermatosis: disease diagnosis and management[J]. Diagnostics (Basel), 2022, 12(9): 2177. PMID: 36140582. PMCID: PMC 9498295. DOI: 10.3390/diagnostics12092177

[9] Müller FB, Hausser I, Berg D, et al. Genetic analysis of a severe case of Netherton syndrome and application for prenatal testing[J]. Br J Dermatol, 2002, 146(3): 495-499. PMID: 11952552. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04625.x.

（本文编辑：王颖）

（版权所有©2023 中国当代儿科杂志）